

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-89471

(P2001-89471A)

(43) 公開日 平成13年4月3日(2001.4.3)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
C 0 7 D 401/04		C 0 7 D 401/04	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/4704		A 6 1 K 31/4704	4 C 0 8 6
31/496		31/496	
31/506		31/506	
31/5375		31/5375	

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 65 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-214857(P2000-214857)

(22) 出願日 平成12年7月14日(2000.7.14)

(31) 優先権主張番号 特願平11-206924

(32) 優先日 平成11年7月21日(1999.7.21)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000004569

日本たばこ産業株式会社

東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

(72) 発明者 加藤 晋

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産

業株式会社医薬総合研究所内

(72) 発明者 藤澤 明隆

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産

業株式会社医薬総合研究所内

(74) 代理人 160160217

子 低級ノルキル基等であり は水素原子

ケ 原子 低級ノルキル基 カルボキル基

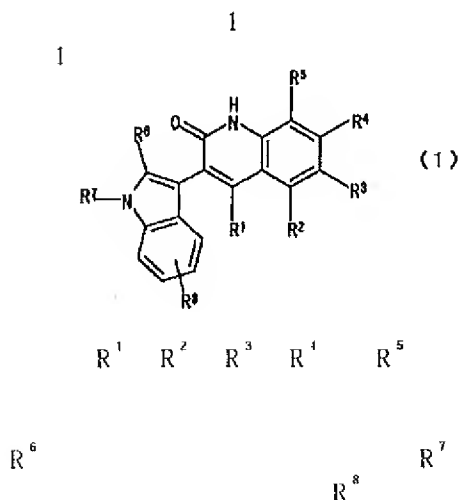
ノノ基等である

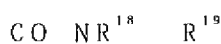
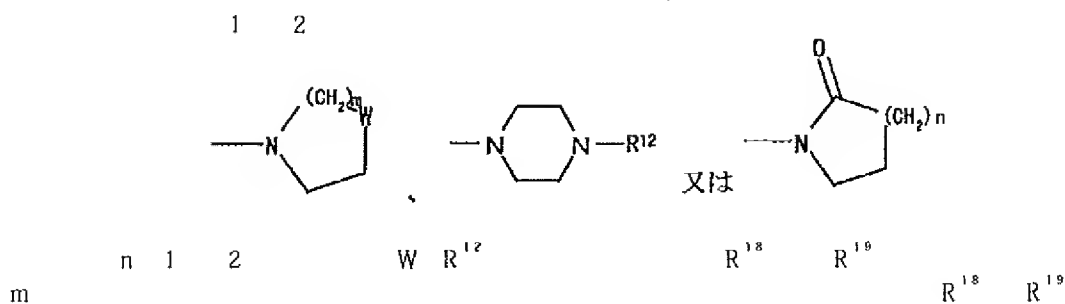
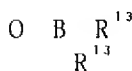
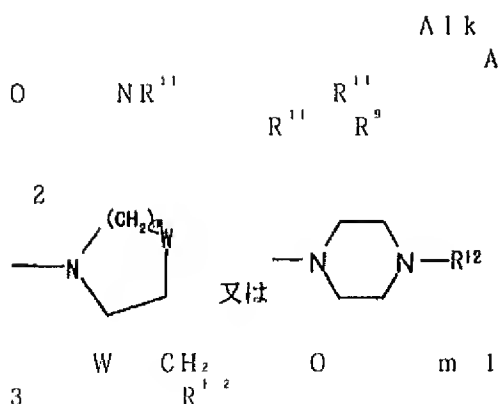
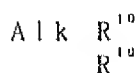
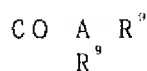
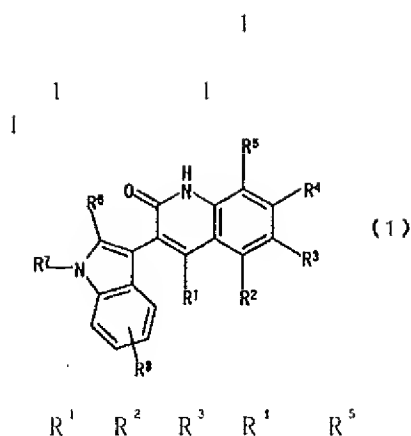
(効果) 本発明化合物 及びその誘導体は

は レプタ のリ 化 強 阻害する

(54) 【発明の名称】 カルボステリル化合物及びその医薬用途

(57)

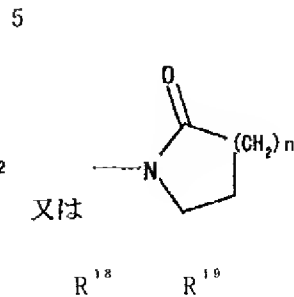
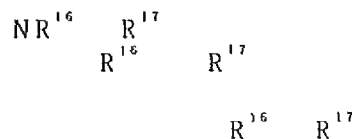
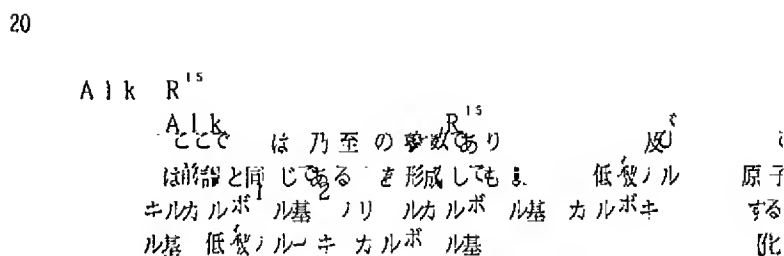
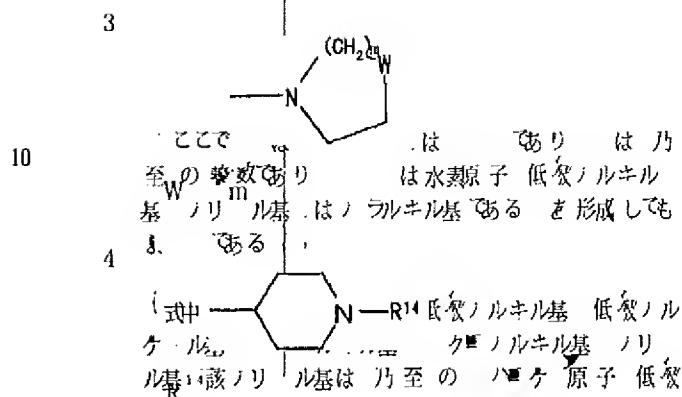




式中は水素原子 低級アルキル基 n アリル基

(2) ここで
 ニルノノ基
 基は低¹数²ノル
 ルカイルはノルナイルである
 は
 は低¹数²ノルキノ基
 1 2 素原子と有¹になつて
 〔化〕

はノリル基ノノ基低¹数²ノル
 低¹数²ノルキノ基カルボキル
 20018947
 カルボ基ありはノ
 イルであるでありは
 ここで は水素原子
 と が接する窒



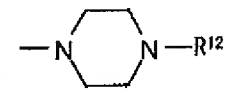
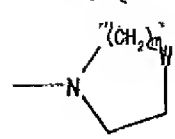
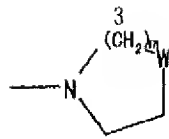
で は前節と同 じである
合である！

は単に

は
子

式中は水素原子は低価ノアルキル基若し
はとが、²⁰⁰¹⁻⁸⁹⁴⁷¹ 空素原子と自にな
つて

式
才
化



又は

W R¹² m

P^{24} ここで $\begin{smallmatrix} CS \\ R \end{smallmatrix}$ は前項と同 $\begin{smallmatrix} CS \\ O \end{smallmatrix}$ である を形成 $\begin{smallmatrix} CS \\ N \end{smallmatrix}$ してもよい。

11 は水素原子 低置ノルキル基 低置ノルケル
基 ハー^R—C—NH—ク^Rノルキル基 ノリル基
該ノリ^Rのハー^R原子 低置ノル
キル基 低置ノルケル基^{NR²⁵}で換^Rざしても、ノノノル
キル基 低置ノルキ基^Rは、ノノ基^Rで換^Rざしても
、^Rヘ^Rノリル基^R

$$\text{SO}_2 \quad \begin{matrix} \text{R}^{26} \\ \text{R}^{26} \end{matrix}$$

6

R⁷

ここで は水素原子 低分子ルニル基 ノラル
CH₃ ニル基 低分子ルニル基 カルボ ル基 はノリ ルスル
CO₂R⁸ ヌル基 該ノリ ルスルホ ル基のノリ ルは ハ
ケ 原子 は低分子ルニル基 で置換 されても、 あ
る は

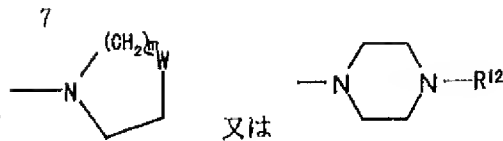
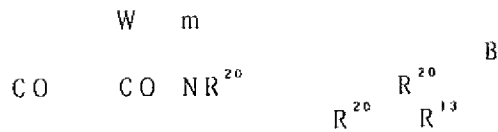
12

ここで
り は
ここで
は
と
1 2 比 m

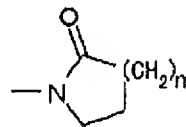
$$\text{---N} \begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_n \text{W} \\ \text{R}^a \end{array}$$

は前記と同じである。
子、は低分子ノルキル基、若し
が接する空素原子と、
R^a q

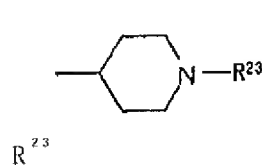
式
ある
上許
【上】



又は

$$\begin{array}{ccc} \text{CS} & \text{m} & \text{CS} \quad \text{NR}^{20} \\ & & \text{SO}_2 \end{array}$$
$$\begin{array}{ccccc} NR^{21} & & D & & R^{22} \\ & R^{21} & & & \\ R^{21} & & D & & R^{22} \end{array}$$

$$R^{22} \quad n$$

1 2


$$\begin{array}{ccccccc}
 \text{Alk} & \text{R}^{15} & & & & & \\
 & \text{Alk} & \text{R}^{15} & & & & \\
 \text{D} & \text{CO} & \text{COO} & & \text{CO} & \text{NR}^{21} & \\
 & \text{R}^{24} & & & & & \\
 \text{R}^{27} & \text{R}^{22} & & & & & \\
 \text{IO} & & & & & &
 \end{array}$$
$$2 \quad R^1 \quad R^7 \quad R^3 \quad R^8$$

1

 3 R^5

2

$$\begin{array}{ccccccc} & & 4 & R^4 & & & \\ O & B & R^{11} & & & & \\ & & B & R^{13} & & & \\ & & 3 & & & & \end{array}$$
$$\begin{array}{ccccccc} & & 5 & R^1 & & & \\ NR^{21} & & D & R^{22} & & & \\ & R^{21} & & R^{22} & D & & 1 \\ & & & 3 & & & \end{array}$$

50

5

6 1 5

7 1 5

PDGF 8 1 5

9 1 5

10 1 5

0001

et-derived growth factor

PDGF Platel

20

0002

PDGF

1

2 kDa A 18 kDa B

PDGF AA BB AB 3

PDGF

30

PDGF

PDGF

PDGF

PDGF

0003

PTCA

【発明の背景】

【

【発明の属する技術分野】

血小板由来因子阻害作用を有する新規カルボキシ化合物及びその医薬用薬品とする。より詳しくは、平滑筋増殖阻害作用、再狭窄効果作用及び骨化効果作用を有する新規化合物及びその医薬用薬品とする。

【

【従来の技術】 は血小板中に存在し、主として平滑筋細胞に対し遊走増殖活性を有する因子として産生された。この蛋白質はダイマーを形成し、分子量の異なる異量体からなる複合体の混合物として存在する。現在、血小板の血小板内皮細胞から分泌されることが知られており、生物の発生過程や創傷修復過程とつた生理的現象のなかで、動脈硬化症は、めととする重の病気の発症や進展に重要な役割を果たしていることが知られている。例えば、動脈硬化を病因の背景とするアテロスクレロシスは、高血圧、高脂血症等の危険因子により内臓が損傷した結果、損傷部位に血小板が蓄積して、平滑筋細胞増殖因子が放出され、それにより、単球や好中球を損傷部位に引き付け、血管平滑筋細胞、中皮細胞や内皮細胞が増殖増進することにより発症することが知られている。また、この動脈硬化病変部位には、PDGFのみならず、

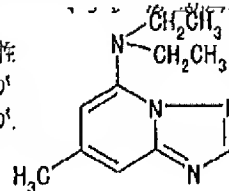
0004

0005

57

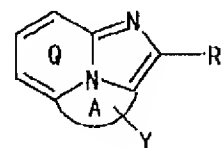
13

【発明の目的】 動脈硬化は、急速に進展した病法で、数ヶ月のうちに冠動脈の再狭窄の原因の一つとして、内臓



8 81467

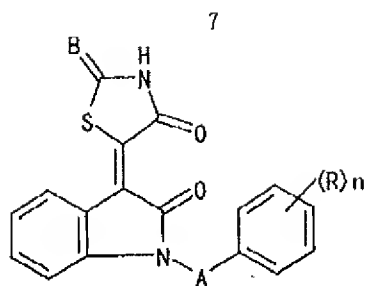
14



PDGF

8 92248

15

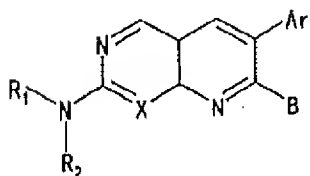


PDGF

WO96 1512

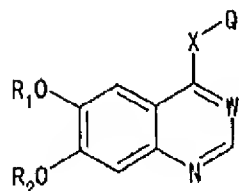
8

16



WO97 17329

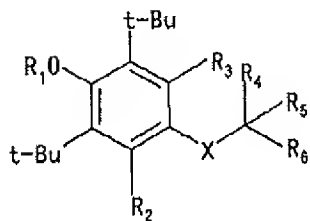
17



PDGF

9 188619

18



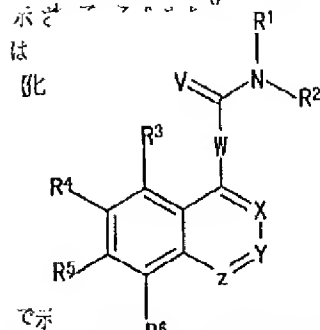
PTCA

WO98/14431

19

(5)

2001 89471
で表される化合物が再発の抑制作用を有することが示されている。号報に



10

で示される化合物は、自己酸化阻害作用を有することが認められており、また特許平 号報に

PDGF

20 0006

59 176276
で表される化合物が血管内皮増殖抑制剤として有用であることが示されている。更に、号報には、式

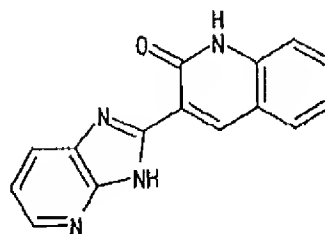
DA

508486

63 230687

20

30



3

PDGF

40 PDGF

PD

GF

0007

PDGF

1

PDGF

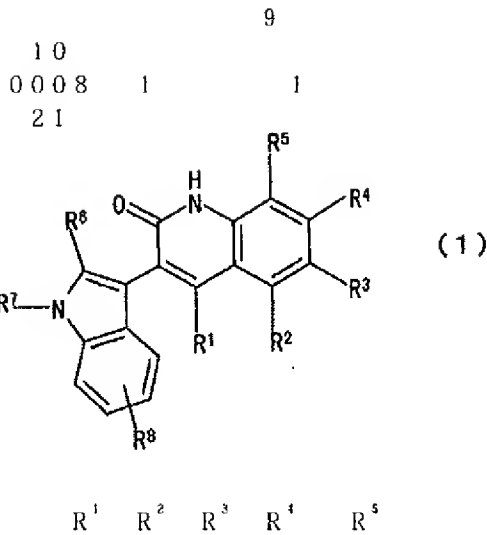
50

1

が門
格
る。
具の
骨
な
機
作
が
【
保
み
だ
ま
合
物
標

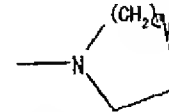
ノルキル基、~~カルボ~~基で置換された低級ノルキル基、ト
基、

(式中 10 は水素原子 低級ノルキル基 ノリ ル基
は 2001 89471

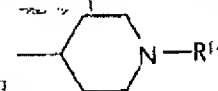


ここで 10 はノリ ル基 ノノ基 低級ノル
キルノノ基 低級ノルキルノノ基 カルボキ
基は低級ノルキルノノ基 カルボキル基であり ノ
ルカイルはノルカイルである あり は
は 2001 89471 は水素原子
1 2 は低級ノルキル基 若し は と が接する窒
素原子と 有 になつて
23 此]

10

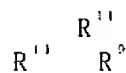
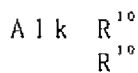
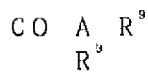


ここで 10 は あり は 乃至の 数あり は水素原子 低級ノルキル
基 ノリ ル基はノルカイル基である を形成しても
24 8.

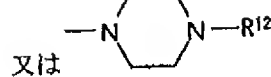
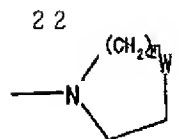


(式中 14 低級ノルキル基 低級ノル
R14

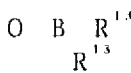
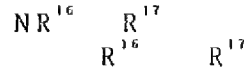
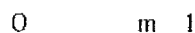
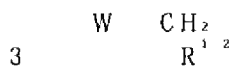
20



Alk R¹⁵ ここで 乃至の 数あり 及び
Alk と同じである を形成しても 低級ノル
キルカルボキル基 ノリ ルカルボキル基 カルボキ
ル基 低級ノルキルノノ基 カルボキル基
原子
する

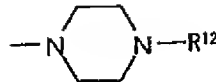
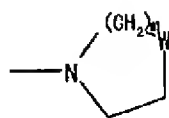


30

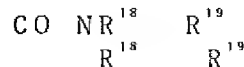
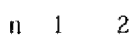
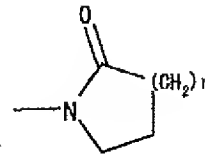


40

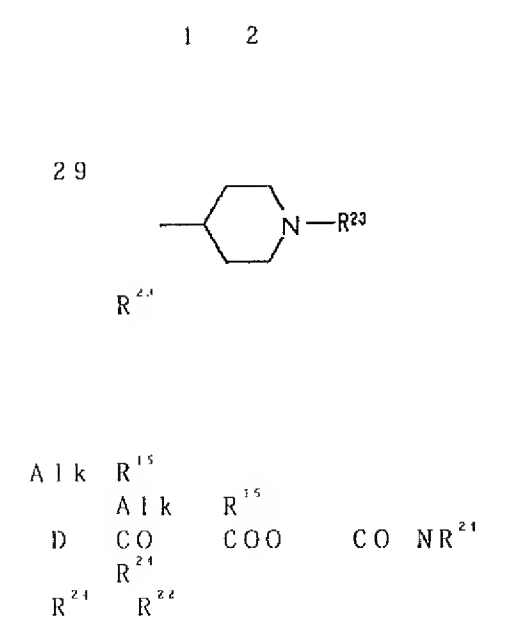
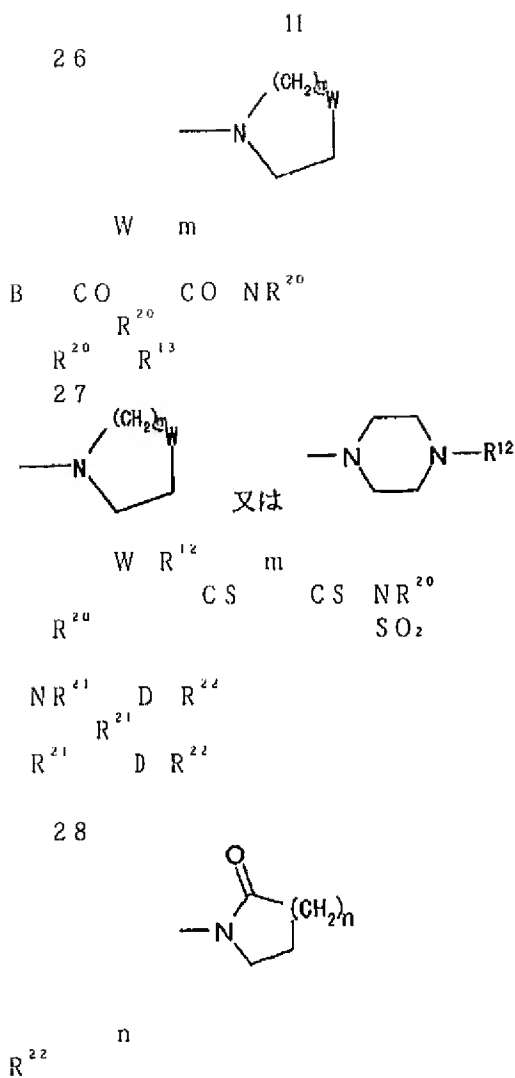
25



又は



m



成しても、
で、
合である、

ここに
は単
基
は
子
式
オキ
化

(7)

1式中
はと
つて

30

(CH₂)_n

又は

W R¹² m

CS O CS N

ここで R は前記と同一である、
は水素原子 低架ノルキル基 低架ノルケル
基 ハノニ C-NH-ク ノルキル基 ノリ ル基
該ノリ ノ || の ハケ 原子 低架ノル
キル基 低架ノルケル基で置換されても、ノノル
キル基 低架ノルキ基は ノノ基で置換されて
も、
SO₂ R²⁶ SO₂ R²⁶ }
R²⁶

10

31

ここで R は前記と同一である、
は水素原子 低架ノルキル基 ノラル
キル基 低架ノルキル基 ノラル
基 該ノリ ルスルホ ル基のノリ ルは ハ
ケ 原子 低架ノルキル基で置換されても、
32
る は

(CH₂)_n

ここで R は前記と同一である、
り は
ここで W は m と
は水素原子 低架ノルキル基 若し
が接する窒素原子と 合になつて

20

32

1 2

30

0009 2 R¹ R² R³ R⁸

1

0010 3 R⁵

40

2

0011 4 R⁴

O B R¹⁴

B R¹³ 1

3

0012 5 R⁴

NR²¹ D R²²

R²¹ R²² D 1

50

3

(8)

(

1
2

2

は ベル基 は ニルチル基である。
 は 好ましは ベル
 基である。
 (9) 【 低アルキルカルボ 基とは ノル
 チル基 プチル基 オル基 スル基 ビル基
 等である。好ましは 基 プチル基等
 あり 特に好ましは 基である。
 【 アリル基 とは ベル
 基 は ナイル基等 好ましは ベル
 基である。
 【 アリル基 とは ニル
 スル基 は ナイル基等 好まし
 は ニル スル基 である。
 【 低アルキル スル基 とは チ
 ル スル基 エチル スル基 ビル スル
 ル基 チル スル基 のノルキル基が炭素数
 個のノルキル スル基を表す 好ましは
 チル スル基 は ニル スル基 である。
 【 クノルキル基 とは炭素数乃至
 個の クノルキル基を意味し 具体的には ク
 ビル基 クチル基 クヘ
 キル基 クチル基 クヘ
 キル基 クチル基 である。好ましは炭素数乃
 至 個の クノルキル基 具体的には クヘ
 キル基 クヘキル基 である。特に好ましは ク
 ベル基 である。
 【 ベル基 とは 炭素を形成する
 原子として炭素原子以外に 炭素原子 炭素原子 炭素原子
 から成る 乃至 個の炭素原子を含む 乃至 員
 の芳香族複素環はこれらの複素環と ベル基が結合
 した複素環を意味し 具体的には チル ニ
 イル基 チオ ニル基 ラ イル
 基 ラ イル基 ビル基
 tert

0028

0029

R¹¹ R¹⁶ R¹⁷

0030

0031

0032

0033

0034

0035

15
1 5

1 6

R¹²

(9)

10

20

30

1

3 8

5

40

1

1 3

5 6

2

3

2

3

1

50

[illegible][illegible]

0043イル
好ましは
イル

エチル^Rパ^Rニタ^R

イル

イル等である。
イル^Rパ^R
イル等であ

る。

10 0044 R¹ イル プ ベ 0 B² R² イル
13 0044 R² D² R²² イル テ テ

イル　　タ　　ユ
ある。好ましはエチレ
べ　　イル等である

1 (mg) 1 製菓上許容されるものと例えれば、砂糖、果糖等の各重無量に付加する。ブドウ糖、乳糖、グリコーン、麦芽糖、石糖、クニ、タ、スルホ、ベ、トルニ、スルホ、はノス等の各重有

0046

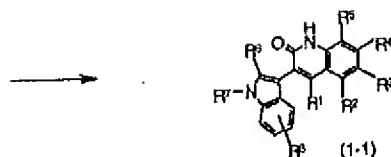
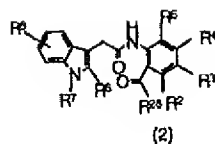
HPLC

0047

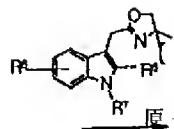
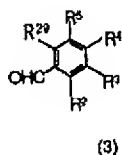
$$R^6 \quad R^7 \quad R^8 \quad R^9 \quad R^{10} \quad R^{11} \quad R^{12}$$

0 0 4 8
3 3

製法1-1



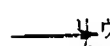
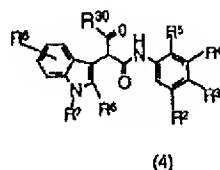
製法1-2



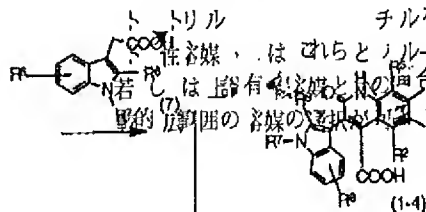
(6) 原子低置ノルキル基、低置ノルキル基、低置ノルキル基であり
はツネチニ水素原子であり、は水素原子
子、低置ノルキル基、低置ノルキル基、低置ノルキル基であ
る

【式(6)】

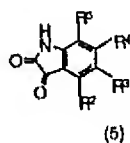
製法1-3



【製法】
カルボニル化合物は化合物を
タノルユタノルイン、ピルノルル
タノル等のノルル系媒中、少量のナ
トリウム、トネ、アト、ウ、ユ、ド、カリウ
ム等のノルルキド存在下加
熱処理することにより製造される。用る媒はノル
ル系媒に限定されるものはない。テトラド
ラ、オキサ、ベ、トル、エ、ノ、
トリル、チルホルム等の非
性媒、はこれとノルル系媒の混合系、
若しは含有媒と他の混合系、或は厚等比
質的の範囲の媒の選択による。また用る媒



製法1-4


$$\begin{array}{ccccccccc} & & & & R^1 & R^2 & R^3 & R^4 & R^5 \\ R^6 & R^7 & & R^8 & & & & R^{2g} & \\ & & & & & & & & R \\ & & & & & & R^{30} & & \end{array}$$

0050 1 1 1 2 50
t e 40

r t

t e r t

$$\begin{array}{cc} 1 & 4 \\ & N \quad N \end{array}$$

0 0 5 1 | 1 2
 | 1 2 J. Heterocy
clic Chem., 1976, 13, 61.

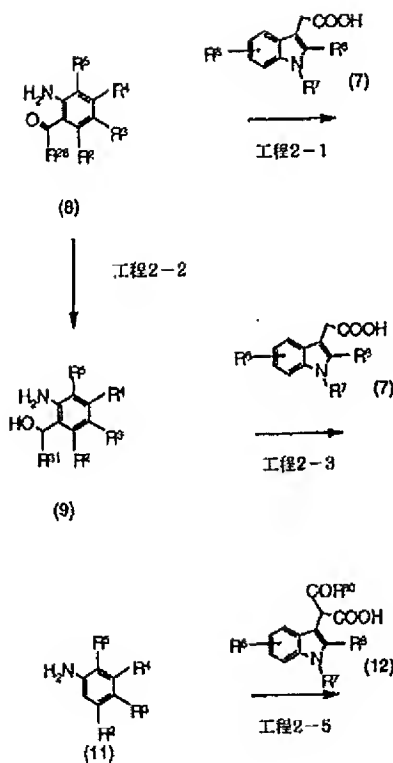
3

6

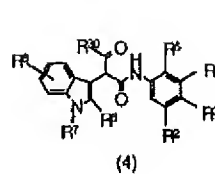
$$\begin{array}{ccccccc} & & & & & & 21 \\ & & & & & 6 & \\ & & & & 7 & 2 & \\ & & & & & & 2 \\ 0052 & & & 1 & 3 & & \\ & & & & & 1 & 3 & 4 \end{array}$$

J. Heterocyclic Chem., 1989, 26, 281.

p

$$\begin{array}{ccccccc}
 & & 0\ 0\ 5\ 4 & & 2 & & \\
 10 & & 1\ 1 & & 2 & & 1\ 3 \\
 & & & 4 & & & \\
 & & 0\ 0\ 5\ 5 & & & & \\
 & & 3\ 4 & & & &
 \end{array}$$


(10)


$$\begin{array}{ccccccc} & 0 & 0 & 5 & 6 & & \\ R^7 & & R^8 & & R^{28} & R^2 & R^3 & R^4 & R^5 & R^6 \\ 31 & & & & & R^{30} & & & & \end{array}$$

40

$$\begin{array}{r} 0057 \\ 8 \end{array} \quad \begin{array}{r} 21 \\ 7 \\ 2 \\ 7 \end{array}$$
$$\begin{array}{ccccc} & & 1 & & \\ 1 & & 3 & & 3 \end{array}$$

N N

$$\begin{array}{r} 0058 \\ 8 \end{array} \quad \begin{array}{r} 22 \\ 22 \end{array}$$

9

る。このノ化 成を行う場合 もう つの 成位
 あるヒド キル基を 例え トリ チル リル基
 ノキル基等 につて 事前 保 製し ノ化 成を行
 った 後に 単なる条件 保 製すると 良好な 果を 得られ
 る ことが 。 以上の 保 製基を 導入する 試薬として
 は クロ トリ チル ラ は ノキル ク リ 等が
 挙げられる。また 保 製を行う 際に使用する 試薬とし
 ては テトラ チルノ モウ ルオリ 等が 挙げられ
 る。

(13)

23

【 工程
 化合物 は 化合物 による 成化 成 処 理

tert

NN

10

0059 2 3
 9 7 2 1
 10

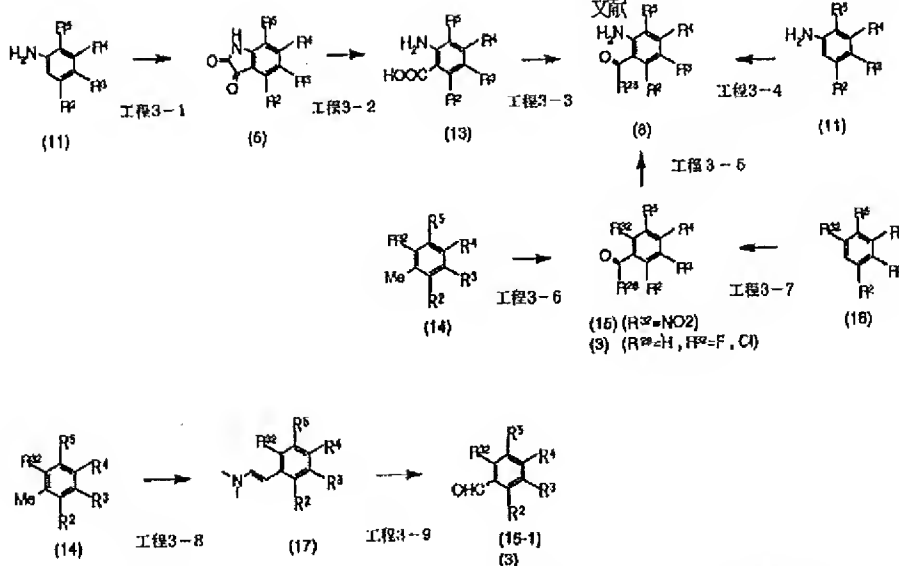
0061 2 5
 4 11 12
 2 1

20

0062 3
 3 1 2 3
 1 4 式 中
 8 は 前記 と 同 じ あり
 0063 子 は 炭 素 子 を 表 す
 3 5 工程
 イサチ 化合物 は ノ リ 化合物 から

方法
 とが
 【合
 場 合

0060 2 4
 2 10



0064 R² R³ R⁴ R⁵ R
 28 R^{3,2} 2,1344, Tetrahedron, 1994, 50, 2793.

0065 3 1
 5 11

0066 3 2
 13

Org. Synth. 1, 327, 1941 J. Org. Chem., 1977, 4 50

5

0067 3 3
 R²⁸ 13
 p
 0068 3 4
 R²⁸ 8
 11 R²⁸ -COCl
 R²⁸ -COCl
 0069 3 5
 8 15
 tert
 50 100
 15
 0070 3 6
 3 R²⁸
 5 14 IV
 V

(14) 25 tert
 8
 10
 4
 20
 11
 30
 17
 3
 40
 1
 1
 36

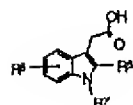
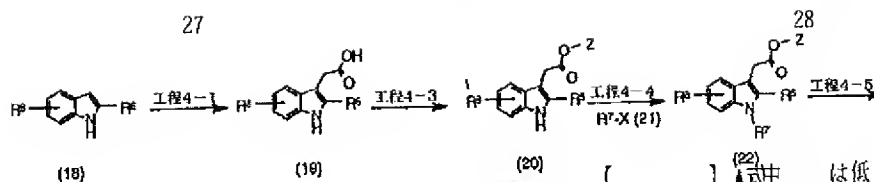
【工程】
 が低分子ルキル基である化合物は化合物
 とを反応させることにより
 得ることができる。反応条件として選ばれる溶媒は ク
 ベン トル 200 1 8947 ク
 ホル 四氯化炭素等が挙げられるが、溶媒でも良好
 な結果を得る場合がある。結果としては 四化ノル
 ウ 四化亜鉛 四化チタが挙げられる。また 本
 反応を行うにあたり 必要同様の化合物 のノ
 ノ基をトリ ルオノ ノチル等 通常用 るノノ保
 護基により保護した後 と反応さ
 せ その後で保護基を除去した方が良好な結果を得る場合が
 あり。

tert 【工程】
 化合物は化合物を単なる還元剤で還元す
 ることにより得ることができる。具体的な還元剤として
 は 鉄 亜鉛 スズ 四化スズ等の 金属 は 金属が 挙
 げられ タノ ル ニタノ ル イソブ ヒルノルー
 ル タノ ル等のノルー ルが溶媒中
 での存在下若しは非存在下に は反
 応 溶媒等の存在下で反応を行う。反応温度は特に
 限定されないが 乃至 乃至である場合
 がある。また化合物 の不純度が低 場合に
 より 目的の化合物の 1.5 倍の量で テト ラ フ オキサ
 等の エ テル系溶媒を添加すると好まし 結果が得ら
 れる場合もある。

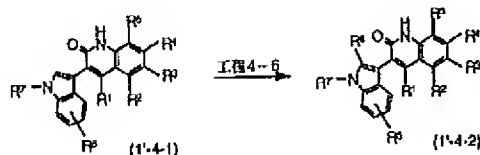
【工程】
 化合物は R²⁸ が水素原子である化合物
 は化合物を 硝酸 エリウ -CO
 ウ 四化エリウ等の 酸化剤 として 反応
 することにより得ることができる。溶媒としては 硝酸 エリウ
 R² R¹ モ ウを用 いる場合は 溶媒等の存在下で

0072 3 8
 14 N N
 N N
 0073 3 9
 17
 15 1
 0074 4
 4 1 2
 7 2 12
 0075
 36

27

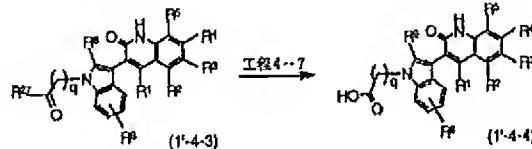


(7)



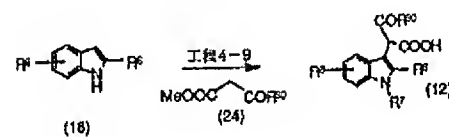
(1'-4-1)

(1'-4-2)



(1'-4-3)

(1'-4-4)



(18)

(12)

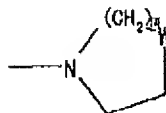
0076

Z

X

R⁵R⁶R²⁷R⁸R³⁰R¹R²R³R⁴R⁷

37



W

m

0077

4

1

19

18

Org. S 40

X

ynth., V, 654, 1973.
3013.

Tetrahedron Lett., 1994, 35,

18

R⁶

0079

4 3

19

J. Org. Chem., 1992,

20

4 4

57, 2495.

R⁷

22

20

0078

4

2

19

R⁷

19

50

3 3

ここで、 R^1 は前記と同じである。

【工程】
化合物は、それ自体市販であったり、知である場合、が他化合物を用いて文献

調製の方法を用いて、これに導いた方法により製造することができ、原料として用いる化合物も、それ自体市販である場合、が、が、
ある化合物は、文献

調製の方法に従って、これらに導いた方法により調製することができる。

【工程】
が低アルキル基の場合、化合物に、
テトラオキサ等のエーテル系溶媒、

21

n

sec

tert

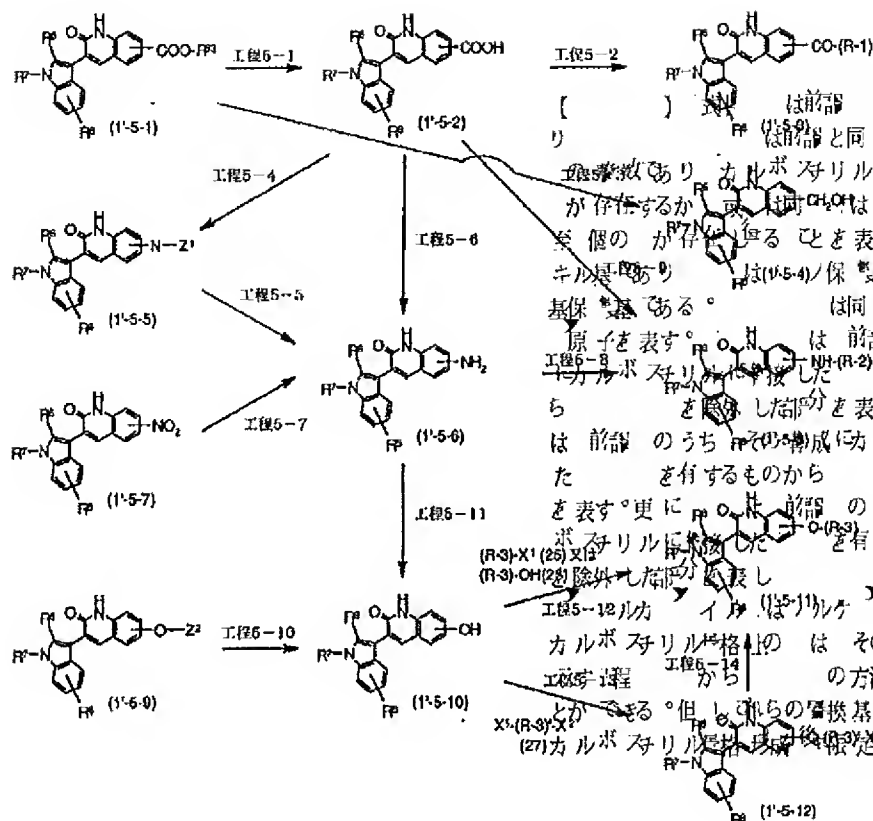
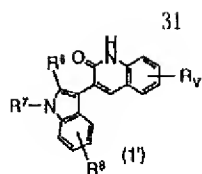
N N

反は前述の通りである場合
にはその方法を用いた場合に良好な結果が得られる場
合が。

が臭素原子、は臭素原子である化合物

J. Chem. Soc., Chem. Comm

n., 1979, 50.



0087	R	R ¹	R ⁵	1	3
R ⁶	R ⁷	R ⁸	v	1	
5		4	8	1	
R				2	
5	R	R ³³	Z ²		
	Z ¹				
	X ¹	X ²			
	R	1	R		
	CO		CO		
	R		R	2	40
NH			NH		
	R	3	R		
		O		O	
		R	3		
		R			
5	1	5	14		
0088	5	1		4	5
1	5	1		1	5
				2	
0089	5	2		1	5
1	5	3		2	1
				1	5
				2	
0090	5	3			2
1	5	4			2
				1	5
				1	

2 2

0091 5 4
1 5 5 Z¹

1 5 2 Helv. Ch
im. Acta., 1982, 65, 1837; Synthesis, 1974, 290. 10

0092 5 5
1 5 5
1 5 6
Z¹
4 5
1 5 6

0093 5 6
1 5 6 Synthesis, 1985, 2
20.; J. Org. Chem., 1962, 27, 3965.; Org. Reaction
s, 1946, 3, 307.

1 5 2

0094 5 7
1 5 6 1 5 7
3 5

3 4

0095 5 8 5 9
1 1 5 8 R 2

8 1 5 8 R 2

6 1 5

50

る。例えば が ベルオキ カルボ ル基 である
場合には 工程 1000 の加水分解 反応を行うこ
とにより 化合物 を得ることができ
る。

(18) [工程 2001 89471
化合物 は 文献 34

等 諸の方法 は 既に 報告 した方
法 により 中 介 体 である イソ ノネ 化合物 を加水
分解 することにより 化合物 p から 直接 製
造 することが できる。

[工程
化合物 は 化合物
工程 1000 の方法 により 還元 するか は 単 当 当
触媒 の 存在 下 水素 雰囲気 下 に お いて 接触 還元 反応 につ
き こと により 製造 することが できる。接触 還元 を 行う 場
合 の 触媒 としては パ ラ ウ 炭 素 パ ラ ウ 等
等 が 挙げ られる。触媒 としては チルボル
ノ 等の 極 性 非 プ ロ ト 性 触媒、エタノ ル イソブ
ル プロパ ン 等の ノル マル 触媒、テトラ
ラ オキサ 等の エ テル 触媒、酢酸 エチル
酢酸 チル 等の エ ス テル 触媒、酢酸 等の 極 性 触媒、若
し は 以上 の 何 れ かの 触媒 を 用 いる ことが できる。反応
は 室 圧 乃至 常 圧 下 常 圧 攪 拌 下 で 行 う こと が でき
るが 乃至 気 圧 下 で 行 う 場合 に 良好 な 結果 が 得
られる ことがある。

6 [工程 1 5
化合物 中 が 低 級 ノル
キル基 は ノ ラルキル基 である 化合物 の 合成 工程

化合物 中 が 低 級 ノルキル
基 は ノ ラルキル基 である 化合物 は 化合物 ベン
と 対応 する カルボ 化合物 と 反応 する
R 2 エレ 等の ベン 触媒、は テトラ
1 5 8 NH R 2
1

5 6 2 1

0097 3 1 5 8 NH
R 2
5 8
1 5 8 NH R 2
1 5
2 1

0098 4 1 5 8 NH
R 2
5 8 5
9 1 5 8 NH R 2
4 ① 4 ③

0099 4 ① 1 5 6

中の構造が、ノ基、低分子ノ基、
基、低分子ノ基、ノ基、若しは
化]

(20)

2001 89471

37

38

N N

100 ml

1 M

145 ml

12

5

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

R 3

1 5 11

1 5 10

2 6

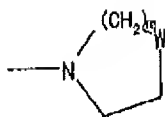
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1975, 46

1.

1 5 11

R 3

39



W m

Alk NR¹⁶

R¹⁷

Alk R

16 R¹⁷

5 10

5 13

5

14

0 1 1 1

5 13

1

5 10

2 7

30

5 12

1

5 10

1 5

2 5

12

0 1 1 2

5 14

1

5 11

1

5 1

2

N N

1 3

2

X²

0 1 1 3

1

3 (1H

3

) 8

1H

2

0 1 1 4

a 2

6

2

3

10 g

50

4

100 ml

1 M

145 ml

12

5

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

100 ml

g 1
 1 H NMR DMSO d₆ 300MHz δ 0.118 1.2 1.13
 ppm 2.48 3H s 7.07 7.23 1 1.2 1.13
 3H m 7.29 1H d J 7.1H 1
 z 7.46 7.54 1H m 7.68 1 0.119
 H d J 7.6Hz 7.99 8.08 1 1
 H m 8.30 1H s 8.31 1H

表-1

実施例	R ¹	R ⁴	R ⁵
1	H	H	Me
1-2	H	H	H
1-3	H	H	CF ₃
1-4	H	H	OH
1-5	H	H	OMe
1-6	H	H	OEt
1-7	H	H	OPr ⁿ
1-8	H	H	Cl
1-9	Me	H	B ₃
1-10	H	OMe	H
1-11	H	OH	H
1-12	H	Cl	H
1-13	OMe	OMe	H

0.120 2 1 1
 3 1H 3 7 1 600ml
 H 2 37g
 a 3 4 4 4 5
 2 1H
 1H 3 10g
 400ml 2 2 40
 10 2g 170 6 1
 (5 0.122 c 3 1H 3
 0.1) 5 2g 7 1H 2
 0.121 b 2 4 2 a 3 4 4
 4 5 2 1
 2 4 10g N N H 1g 1 2 1
 100ml N N 1ml 2 b 2
 20 8 4 8.13mg
 g 120 50 42mg 5

の チルボルヘン ド
 液に %パラウ 炭素 媒 加え
 水素気下攪拌した。残液をクホルムに
 加え、ろ液を減圧蒸留した。残渣にクホルムを加え、ろ
 れた結晶を採取し、クホルムで洗浄し、乾燥し、表
 化合物 42 表 照

(22)

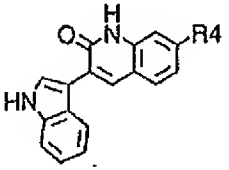
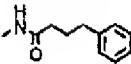
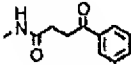
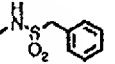


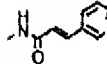
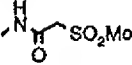
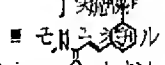
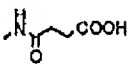
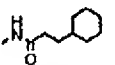

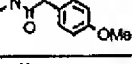
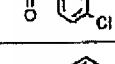

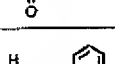

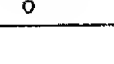

41
 ml
 180 6 220 5
 ()
 400mg 2
¹H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
 ppm 7.16 7.30 2H m 7.47
 7.60 1H m 8.00 1H d J
 8.7Hz 8.09 8.25 3H m
 8.49 2H s 11.67 1H s 1 10
 2.30 1H s
 0.123 3
 7 3 1H 3) 1 1)
 H 2
 2 3 1H 3
 7 1H- 2 8.0
 g N N 550ml
 10 2.4g

7.2g 2
¹H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
 ppm 5.71 2H s 6.31 6.55
 2H m 7.00 7.25 2H m
 7.32 7.57 2H m 7.93 1H
 d J 7.9Hz 8.05 1H s 8.1

0 1H s 11.24 1H s 11.44
 1H s
 0.124 4
 N 3 1H 3 2
 1 2 7
 3 7 3 1H
 3 1H 2 50m
 g 1ml
 52mg
 (1
 35mg 2

¹H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
 ppm 4.54 2H s 6.95 7.04
 1H m 7.08 7.24 2H m
 7.25 7.43 6H m 7.45 7.52
 1H m 7.77 1H d J 8.6H
 20 z 7.98 8.07 1H m 8.21
 8.30 2H m 10.18 1H s 1
 1.40 1H s 11.84 1H s
 0.125 4 2.4 2.2
 4 4 2.4 2.2
 2
 0.126
 2

表-2

			
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
2	NO ₂	4-11	
3	NH ₂	4-12	
4		4-13	
4-2		4-14	
4-3		4-15	<p>【実施例】  イル]カルバ イル]カルバ イル]カルバ イル]カルバ イル]カルバ</p>
4-4		4-16	
4-5		4-17	
4-6		4-18	
4-7		4-19	
4-8		4-20	
4-9		4-21	
4-10		4-22	

え
炭
た
ウ
後
ニ
カ

イ
ド
ル
ヒ
ド
キ
ノ
リ

イ
ド
オ

液にトリホス
時攪拌した。次で
を加

0127 5

50 12

4 3 1H 3
2 1 2 7

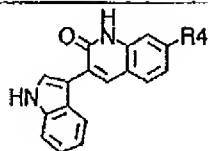
3 7 3 1H
3) 1H 2 10g
600ml

5 4g

4 12 7ml

11 2g 3
H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
50 ppm 2.96 2H t J 6.6Hz

表-3



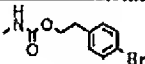
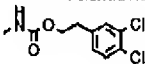
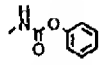
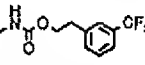
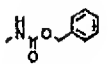
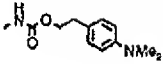
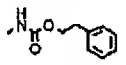
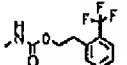
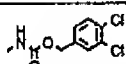
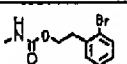
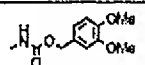
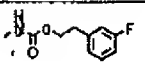
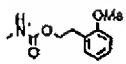
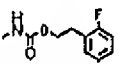
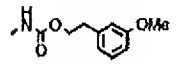
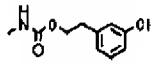
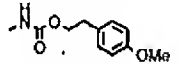
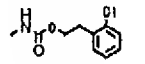
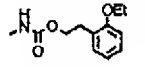
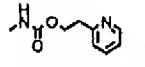
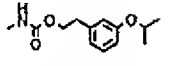
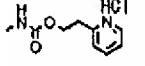
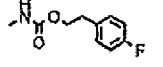
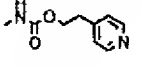
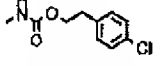
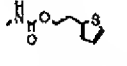
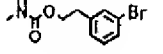
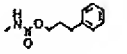
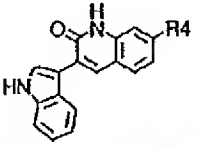
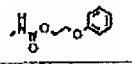
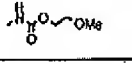
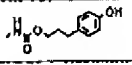
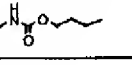
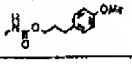
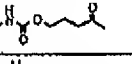
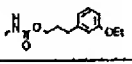
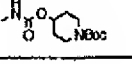
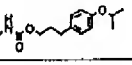
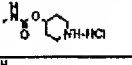
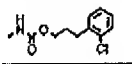
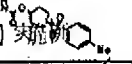
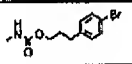
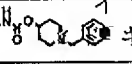
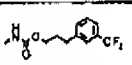
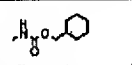
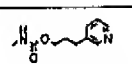
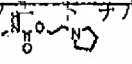
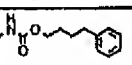
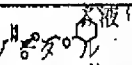
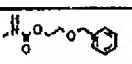

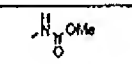
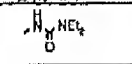
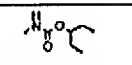
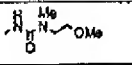
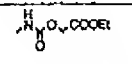
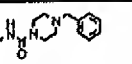
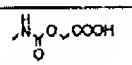
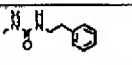
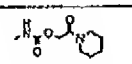
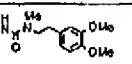
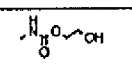
实施例	R ⁴	实施例	R ⁴
5		5-15	
5-2		5-16	
5-3		5-17	
5-4		5-18	
5-5		5-19	
5-6		5-20	
5-7		5-21	
5-8		5-22	
5-9		5-23	
5-10		5-24	
5-11		5-25	
5-12		5-26	
5-13		5-27	
5-14		5-28	

表-4

			
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
5-29		5-46	
5-30		5-47	
5-31		5-48	
5-32		5-49	
5-33		5-50	
5-34		5-51	
5-35		5-52	
5-36		5-53	
5-37		5-54	
5-38		5-55	
5-39		5-56	
5-40		5-57	
5-41		5-58	
5-42		5-59	
5-43		5-60	
5-44		5-61	
5-45		—	—

0131 6

3 1H

1 2

a

4 2

28 9g N N

150ml N N

25ml

140

40

3 2

7

3

g

0132 b

6 a

3

77 2g

30 1g

4 3

4 2

300ml

300ml

イル オ
カルボキ レ

チル ノビル

チル トムベ

チルホルム

チルホルム

チルホルム

を加え て下

を加え 残査に タノ

を加え 不純物を 取した。 残査を タノ

単イ
ン
実施
ノ
類
え
より
就
ウ

49
 26 6g
 4
 0133 c
 6 b
 26 6g
 0ml
 0 8ml
 200ml
 7 3)
 32 0g
 0134 d
 2 1H
 1H
 3
 8 3g
 85ml
 4 6ml N N
 1
 6 c
 3
 10 1g
 150ml
 7 5
 1 0g
 4
 150ml
 16 6ml
 1
 8 0g
 0135 e
 1H
 3
 6 d
 3 2 1H
 8 0g
 50ml 2N
 20ml
 1
 4 5g
 0136 f
 2 3 1H
 1 2
 3

(26)

10

30

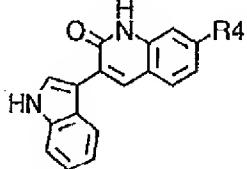
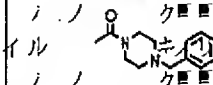
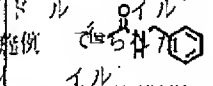
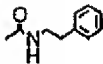
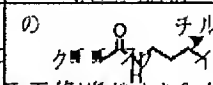
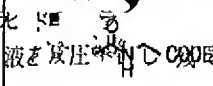
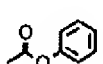
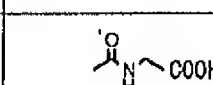
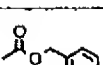
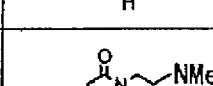
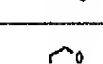
40

50

ノ] ベンツ ト
 イ ドル
 ク タ
 イル 首 戴
 感 液 に オ ギ ザ リ ル ク リ ド
 チ ル ホ ル ム ノ ド
 時 を 加 え 時 間 押 し 機 ク リ ド 液 を 調 製
 した。 実 例 の 50 7 4 7 1 トキ
 6 チ ル ト ベンツ ト の
 タ ノ ル 3 液 に % パ フ ウ 炭 素
 膠 媒 2 加 え 水 素 下 時 間 押 した。
 液 を フ ラ ン シ 液 を 圧 縮 した。 残 査 を
 ク タ 3.8 5 mg トリニチルノ
 を 加 え 先 に 調 製 し た ク リ ド
 液 を 下 した。 室 下 時 間 押 液 を 飽 和 炭
 素 トリニチルノ 水 液 300 MHz と 水 素 下 時 間 押 した。 残 査 を
 ppm 水 素 トリニチルノ 乾燥 した。 残 査 を トリニチルノ 乾燥 した。 残 査 を
 2 H m 液 を 圧 縮 した。 残 査 を トリニチルノ 乾燥 した。 残 査 を
 z 7 3 1 H d 8 2 日 後 1 8 1
 I 8 製 し 表 化 物 8 0 7 8 1
 H m (8 4 1 2 H m 1 1 H 1 H
 s 12 1 1 H 1 H 1 H 1 H
 0137 例 の 7 3 イ ドル
 3 1 H 3 7 イ ドル
 1 2 ル ノ] ベンツ ト 1 H の テ ト ラ ド
 6 ラ 2 液 に 水 素 下 時 間 押 した。 残 査 を
 を 加 え 室 下 時 間 押 した。 残 査 を トリニチルノ 乾燥 した。 残 査 を
 加 え 有 機 水 素 下 時 間 押 した。 残 査 を トリニチルノ 乾燥 した。 残 査 を
 トリニチルノ 乾燥 した。 残 査 を トリニチルノ 乾燥 した。 残 査 を
 トリニチルノ 乾燥 した。 残 査 を トリニチルノ 乾燥 した。 残 査 を
 減 圧 後 得 ら れ た 品 を トリニチルノ 乾燥 した。 残 査 を
 pH 1 合 物 1 1 g
 5 [] チ ル イ ドル
 1 H NMR DMSO オ ン 300 MHz と 水 素 下 時 間 押 した。 残 査 を
 ppm カ ル ホ ル ム 25 2 H m 7 50
 1 H d J 6 9 Hz 7 71 1 H d
 J 8 1 Hz 7 87 8 00 2 H m
 8 11 1 H d J 6 9 Hz 8 34
 8 45 2 H m 11 55 1 H s 1
 2 09 1 H s 13 08 1 H s
 0138 8
 3 1H 3 2 N
 1 2 7
 7 3 1H 3
 2 1 2 7
 40 mg N N
 2ml 0 02ml
 1 0 02
 g 1 3 3
 0 03 g

51				52			
¹ H NMR	DMSO	d ₆	300MHz	δ	1	1H	s
ppm	2.80	2.94	2H	m	3.40	0.139	12.05
	3.60	2H	m	7.11	7.39	7H	1H
m	7.50	1H	d	J	7.0Hz	7.6	8.2
0	1H	d	J	8.2Hz	7.80	1H	8
s	7.90	1H	d	J	8.3Hz	8.0	5
4.8	15	1H	m	8.32	8.42	2	0.140
H	m	8.60	8.75	1H	m	11.5	5

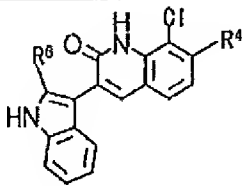
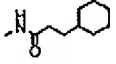

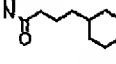
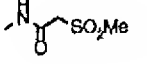
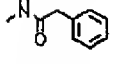
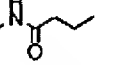
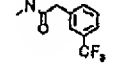
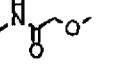
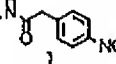
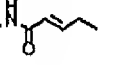
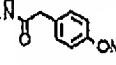
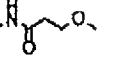
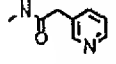
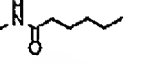
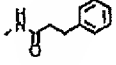
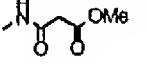
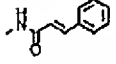

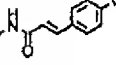

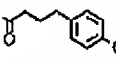
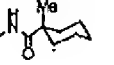
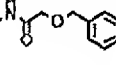

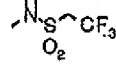
表-5

			
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
6	COOMe	8-6	
7	COOH	8-7	
8		8-8	
8-2	CH ₂ OH	8-9	
8-3		8-10	
8-4		8-11	
8-5		—	—

0.141	9	(2	1)	7
7	8	3	1H	3.40	8
	1H	2			3
7	8	3	2	1H	0.3g
	3	1H	2		3
	3	7	3	1H	6
	3	1H	2	0.5	7
g	N	N	15ml		8
N			0.267g		3
	5ml				1H
					2
					1H NMR
					DMSO
					d ₆
					300MHz
					δ
					ppm
					6.01
					2H
					s
					6.71
					1H
					d
					J
					8.6Hz
					7.06
					7.21
					2H
					m
					7.46
					1H
					d
					J
					7.3Hz
					7.5

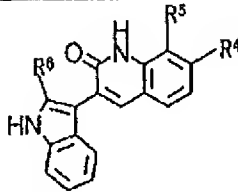
[illegible]

表-6

					
実施例	R ⁴	R ⁶	実施例	R ⁴	R ⁶
9	NH ₂	H Cl	9-14		H
9-2		H	9-15		H
9-3		H	9-16		H
9-4		H	9-17		H
9-5		H	9-18		H
9-6		H	9-19		H
9-7		H	9-20		H
9-8		H	9-21		H
9-9		H	9-22		H
9-10		H	9-23		H
9-11		H	9-24		H
9-12		H	9-25		H
9-13		H	9-26		H

【表】

表-7

							
実施例	R ⁴	R ⁵	R ⁶	実施例	R ⁴	R ⁵	R ⁶
9-27		Cl	H	9-39		Cl	H
9-28		Cl	H	9-40		Cl	H
9-29		Cl	H	9-41		Cl	H
9-30		Cl	H	9-42		Cl	H
9-31		Cl	H	9-43		Cl	H
9-32		Cl	H	9-44		Cl	H
9-33		Cl	H	9-45		Cl	H
9-34		Cl	H	9-46		Cl	H
9-35		Cl	H	9-47		Cl	H
9-36		Cl	H	9-48		Cl	H
9-37		Cl	H	9-49	OMe	H	Cl
9-38		Cl	H	-	-	-	-

0145 10 218g 1300ml
 7 3 1H 3 2N 540ml
 8 1H 2 22
 a 3 2 2 6g 1000ml 75
 4
 194g 219g
 1300ml 282
 g 3 2 50 0146 b 7 2 3 2

スル
 に
 水
 時
 取
 了
 〔

(31)

3 1H 59 6

70ml 6g 2

10 a 3 2

2

13 6g 60 1

300g

11 8g

0147 c 2 4

3

10 b 7 2 3

2 3 1H 6

207g

00ml 2400ml 1N

660ml 30

82ml 70 8

1N pH3

121g

0148 d 3 4

2

10 c 2 4

3 121g

1 a

103g

0149 e 4 3 2

1H 3 2

10 f 3 4

2

10g 1 b

10 3g

0150 f 4 3 2 1H

3) 2

10 e 4 3

2 1H

2

1 40

g 7ml

0 54ml

0 54g 6

0 86g

0151 g 7 3 1H

3 8 1H 2 50 3 1H 3 8 7

とし、残査に 水と液を加え、とし、
酢酸ニチルで抽出した。有臭を飽和食塩水で洗、
無水酢酸ナトリウムで乾燥した。無水酢酸ナトリウムを別
後、液を減圧縮し、表化合物を
た。

2001 89471

[] ヒドキニチル

60' ノ

チルニル タスルホネト

実施例の でられた ノノ 2 タス

10 ルホ ルオキ 3) チル安息香酸 2 を用

実施例の と同様の方法により、表化合物

1 4

(300ml) tert [

46ml イド ル 1N ドキニチルノノ]

2N チルニル タスルホネト

実施例の でられた ノノ ヒドキニチル

チルニル タスルホネト

を出発原料とし、実施例の と同様の方

法により、表化合物を

[] ホルル [] イ

1 ドル イルノチルノノ 2.9g チル

8 ニル タスルホネト

実施例の でられた ヒドキニチル

1 H NMR DMSO d₆ 300MHz δ

ppm 2 26 3H s 6 77 1H s 7.7 1H s 7.7 1H s

d J 8 5Hz 7.7 1H s 7.7 1H s

m 7 4.1 7.7 1H s 7.7 1H s

20 H d ル 8 0Hz 8 17 7.7 1H s 7.7 1H s

9 88 1H s 7.7 1H s 7.7 1H s

1 32 市液を水にあげ、酢酸ニチルで抽出した。有臭を飽和

015 無水酢酸ナトリウムで乾燥した。無水酢酸ナトリウムを別

7 2 後、液を減圧縮し、表化合物を

3

10 3 7 3 1H

[] ヒドキニチル

10g イル 90ml

2N 90ml 1

2 28 6ml

1 2g

70 5 5 6

N 30ml 90ml

1

9

7g 8

1 H NMR DMSO d₆ 300MHz δ

ppm 2 34 3H s 3 94 4 06

2H m 4 30 4 41 2H m 6

98 1H d J 8 8Hz 7 09 7 2

3 2H m 7 48 1H d J 7 1H

z 7 68 1H d J 8 7Hz 8 0

1 1H d J 7 2Hz 8 22 1H

d J 2 6Hz 8 25 1H s 10

85 1H s 11 37 1H s

0153 11 2 11 8

11 11 2 11 8

8

0154 12

3 1H 3 8 7

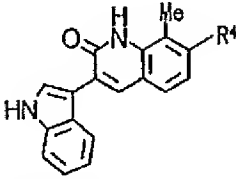
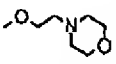
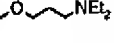

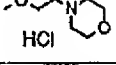
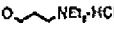

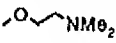



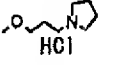
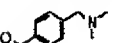

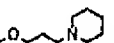


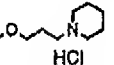

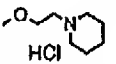


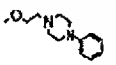
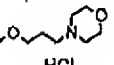



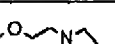
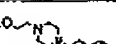
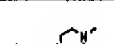
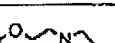
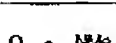
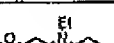
(32)

2001 89471

61
2 1 1H
2 11 7 2 3
1H 3 8 1H
2 2 26 5g 1 3
186ml
1 3g 32ml
115 7
530ml 2
25 3 10
g 8
H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
ppm 1 58 1 82 4H m 2 6
4H 2 85 2H t J 5 8Hz
4 17 2H t J 5 8Hz 6 97 1
H d J 8 7Hz 7 05 7 25 2
H m 7 48 1H d J 7 3Hz
7 66 1H d J 8 6Hz 8 01 1
H d J 7 6Hz 8 12 8 30 2
H m 10 82 1H s 11 37 1 20
H s
0155 12 2
3 1H 3 8 7
2 1 1H
2 12 3 1H 3
8 7 2 1
1H 2 3g 15
- 720ml
4N 23 3ml 30
1
300ml 1
2 9g 8
H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
ppm 1 82 2 16 4H m 2 36
3H s 3 05 3 26 2H m 3
56 3 74 4H m 4 36 4 53 2
H m 7 01 1H d J 8 8Hz
7 08 7 25 2H m 7 48 1H 40
d J 7 3Hz 7 72 1H d J 8
8Hz 8 02 1H d J 7 0Hz
8 23 1H d J 2 6Hz 8 27 1
H s 10 64 1H s 10 88 1
H s 11 40 1H s
0156 12 3
3 1H 3 8 7
2 4 1H
2

[実施例]
11 イル 62 ル イル 3 チル
1H リ オ 1 1H キノ
47ml 実施例 で 1 2
ル 0 92g チル 8 ビリ イル
H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
ppm 1 30 3H s 2 5 4H
2 75 2H t J 5 8Hz 3 52
3 65 4H m 4 0 1H d J 8
7Hz 6 98 1H d J 7 3Hz 7 66 1H d J 8
7 08 2H m 7 66 1H d J 8
d J 7 3Hz 7 66 1H d J 8
7Hz 8 01 1H d J 7 5Hz
8 21 1H d J 2 6Hz 8 24 1
H s 10 82 1H s 11 36 1
H s
0157 12 4
3 1H 3 8 7
2 4 1H
12 3 3 1H 3
8 7 2 4
1H 2 19 0
g [実施例]
20 7g イル 8 イル チル
H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
ppm 2 35 3H s 3 12 3 38
2H m 3 44 3 68 4H m 3
73 4 08 4H m 4 44 4 62 2
H m 7 01 1H d J 8 4Hz
7 08 7 23 2H m 7 44 7 53
1H m 7 72 1H d J 8 8H
z 8 02 1H d J 7 0Hz 8 2
3 1H d J 2 6Hz 8 27 1H
s 10 88 1H s 11 24 11 5
0 2H m
0158 12 5 12 51
10
11 12 12 2
12 5 12 38
1 12 42
12 42 11 12
12 43 12 46
11 11
11 12 12 2
12 47 12 51
8 10
0159
8

表-8

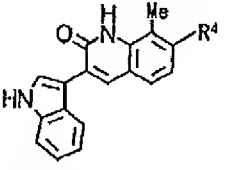
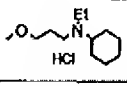
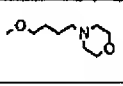
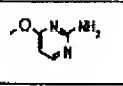
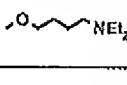
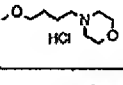
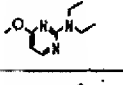
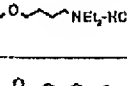
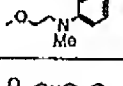
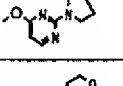
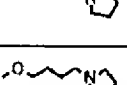
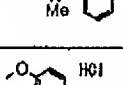
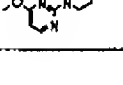
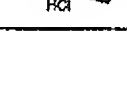
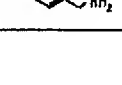
					
实施例	R ⁴	实施例	R ⁴	实施例	R ⁴
10	OH	12-3		12-14	
11		12-4		12-15	
11-2		12-5		12-16	
11-3		12-6		12-17	
11-4		12-7		12-18	
11-5		12-8		12-19	
11-6		12-9		12-20	
11-7		12-10		12-21	
11-8		12-11		12-22	
12		12-12		12-23	
12-2		12-13		12-24	

(表

表-9

[]

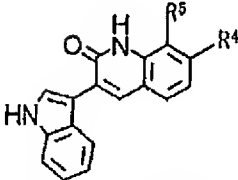
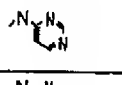
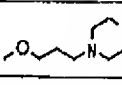
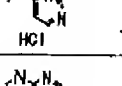
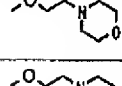
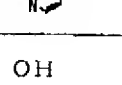
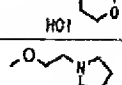
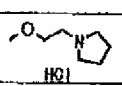
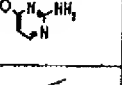
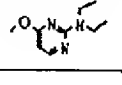
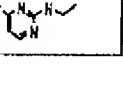
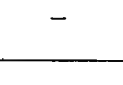

[表

					
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
12-25		12-30		12-35	
12-26		12-31		12-36	
12-27		12-32		12-37	
12-28		12-33		12-38	
12-29		12-34		—	—

0161

10

表-10

					
実施例	R ⁴	R ⁵	実施例	R ⁴	R ⁵
12-39		H	12-46		OMe
12-40		H	12-47		H
12-41		H	12-48		H
12-42	OH	OMe	12-49		H
12-43		OMe	12-50		H
12-44		OMe	12-51		H
12-45		OMe	—	—	—

0162

13

50 3 1H

3

8

7

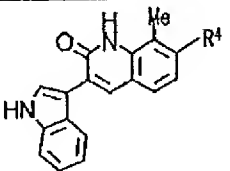
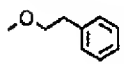
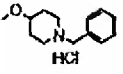

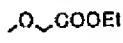

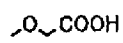
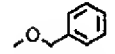

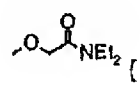
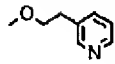


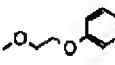
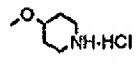

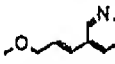
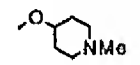
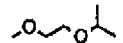
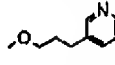

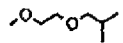
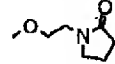
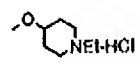
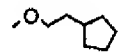
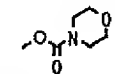
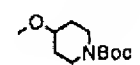
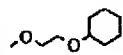
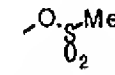
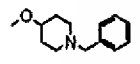
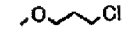
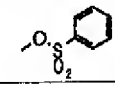
(35)

2001 89471

2 67 1H 2
10 7 3 1H
3 8 1H
2 0 07g 2m
1 0 14g
0 06ml
0 1ml
1 0 04g
11
1H NMR DMSO d₆ 300MHz δ
ppm 2 23 3H s 3 08 2H
t J 6 5Hz 4 29 2H t J 6
5Hz 6 97 1H d J 8 8Hz
7 06 7 27 3H m 7 28 7 40
4H m 7 42 7 52 1H m 7
65 1H d J 8 7Hz 7 94 8 0
4 1H m 8 20 1H d J 2 5H

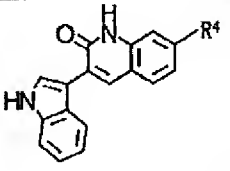

68
z 8 23 1H s 10 79 1H
s 11 36 1H s
0163 13 2 13 35
10 7 3 1H
3 8 1H
2 13 13
0 13 2 13 30 1
3 7 3 1H
3 8 1H 2
4
13 31 13 33 1 11
7 3 1H 3
1H 2
13 13 13 34
13 35 11 12
0164
11

表-11

					
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
13		13-12		13-23	
13-2	OMe	13-13		13-24	
13-3	OE t	13-14		13-25	
13-4		13-15		13-26	
13-5		13-16		13-27	
13-6		13-17		13-28	
13-7		13-18		13-29	
13-8		13-19		13-30	
13-9		13-20		13-31	
13-10		13-21		13-32	
13-11		13-22		13-33	

(37)

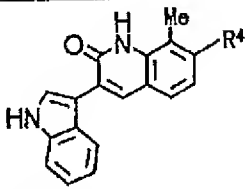
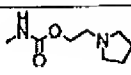
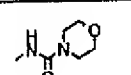
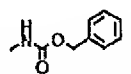
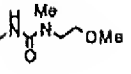
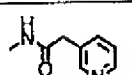
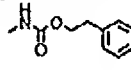
表-12

			
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴ チル
13-34		13-34例	チル

0166	14	3	8	7
3	1H	2	6	2 3
a	7	3	2	10 1ml
	1H		78	
	200ml		30	
2	6 3ml		10g	200m
	3			
1	16 9g	78		11ml
4				200ml
				13 1g
0167	b	7	6	2 3 30
	1H		2 3	
	14 a		7	3
	6	2 3		1H
2	6 5g			600ml
	11	3 7g		1
1	3 0g		1	
				2 1g
5	1			
0168	c	2	3	4
	14 b		7	6
2 3	1H		2 3	
2 6g			10 e	
		2 2g		
0169	d	2	3	
6				
	14 c		2	3
4		2 2g		

1 a	0 92	0170	5	3	14 d	6	0 98	チル	ト
g		0171	1	2	1H	イ	ドル	3	オ
		0172	g	3	1H		3		
		14 f		N	2		6		
		5		2	1H		0 7g		
		3		1 d					
		0 6g		13					
		1H NMR	DMSO	d ₆	300MHz	δ			
		ppm	2	55	3H	s	7	13	7 27
		2H	m	7	48	7	56	1H	m 7
		66	1H	d	J	8	6Hz	7	94 1H
40		d	J	8	6Hz		8	09	8 18 1H
		m	8	44	2H	s	11	41	1H
		s	11	61	1H	s			
		0173		14	2	14	8		
		14		3	1H			3	
		8		7	1H			2	
				3				14	
		2					14	2	
				4				14	3
									14
				5					13
				50	4	14	8		

表-13

					
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
14	NO ₂	14-4		14-7	
14-2	NH ₂	14-5		14-8	
14-3		14-6		—	—

0175

14 9 14 28

4

14

14

14 9 14 1

18 14 28

6

14 16

14

3

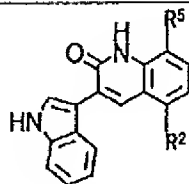
0176

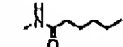
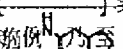
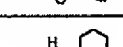
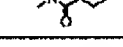
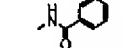

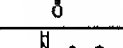

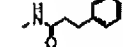

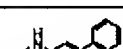
14 17

14 17

14

表一 14



実施例	R ²	R ⁵	実施例	R ²	R ⁵
14-9	OMe	Me	14-19		Me
14-10	SO ₂ Me	Me	14-20		Me
14-11	SO ₂ NEt ₂	Me	14-21		Me
14-12	F	Me	14-22		Me
14-13	CF ₃	Me	14-23		Me
14-14	CF ₃	Cl	14-24		Me
14-15	CF ₃	OMe	14-25		Me
14-16	NO ₂	Me	14-26		Me
14-17	NH ₂	Me	14-27		Me
14-18		Me	14-28		Me

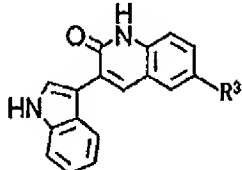
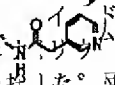

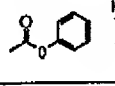
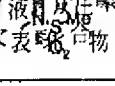
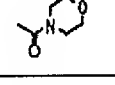
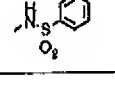
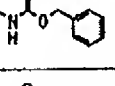
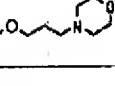
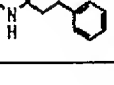
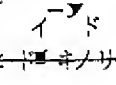
【⁰】实验例

から選ばれる方法を用いて、実例
の化合物を選んだ。選ばれた化合物

を
く
く

$$\begin{array}{ccccccc} 0 & 1 & 7 & 7 & & 1 & 4 & 2 & 9 & 1 & 4 & 4 & 5 \\ & & 1 & & 1 & 2 & & & & & & & \\ 4 & 2 & 9 & 1 & 4 & 4 & 5 & & & & & & \end{array}$$
$$\begin{array}{r} 15 \\ 1 \quad 0178 \\ 15 \end{array}$$

表-15

					
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
14-29	OMe	14-35	NO ₂	14-41	
14-30	OH	14-36	NH ₂	14-42	
14-31	Cl	14-37		14-43	
14-32	COOMe	14-38		14-44	
14-33	COOH	14-39		14-45	
14-34	CH ₂ OH	14-40		14-46	

0.179 15
3 1H
1 2
2 3 1H
0.5g 1H
1.0g
210 1

3 2
4
2 3
3
0.07g

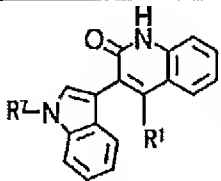
15 3 1H 3
2 1 2 4
0.03g
0.1ml
0.3ml

16
1H NMR DMSO-d₆ 300MHz δ
ppm 6.98 1H t J 7.7Hz
7.11 1H t J 7.0Hz 7.24 1
H t J 7.0Hz 7.33 7.60 6
H m 11.30 1H s 12.02 1
H s 13.60 1H s
0.180 15 2
3 1H 3 2
1 2 4

9 1) 0
0.2g 16
1H NMR DMSO-d₆ 300MHz δ
ppm 3.66 3H s 6.93 7.05
1H m 7.07 7.17 1H m 7
40 19.7 2.9 1H m 7.31 7.49 5
H m 7.50 7.62 1H m 11.3
3 1H s 12.10 1H s
0.181 15 3 15 4
15
15 3 15 4
16
0.182
16

(41)

表-16

			
実施例	R ¹	R ⁷	実施例
15	COOH	H	15-3
15-2	COOMe	H	15-4

0183 16
3 2 1 2 3
1H 1
a 1H 3 3g
1H 3 2m
50ml 0 16g
l p

4 5g
0184 b 1 tert 30
1H 3

16 a 1H
3 1 5g
15ml tert
0 64g 1
0 06g tert
1 3ml

6

10 1
1 4g
0185 c 1 tert
1H 3

16 b 1 tert 3
1H 3
0 5g 5ml
7 5 0 1g 50 H 1 0 85g

[] 実施例
[オキソ ヒド キノリ
イル イ ド ル イル] 前
ベ ル イ ド ル イル ノ テ
ト イ ド ル 2001.8.9.471 の トルニ
感液にベ ル ノ ル

トキ
を加え、ディスタクを装着して、室温で攪拌した。反応液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別後、反応液を蒸留し、表化合物を得た。
[] ベル

カルボ ル チル イ ド ル イル ノ
テ ト R¹ R⁷
実施例 の で得られたベ ル イ ド
ル ノ テ ト の チルス
ル ホキ
トキ、ディスタクを装着して、室温で攪拌した。反応液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別後、反応液を蒸留し、表化合物を得た。
[] ベル

トキ、ディスタクを装着して、室温で攪拌した。反応液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別後、反応液を蒸留し、表化合物を得た。
[] ベル

16 1
16 1
0 15g
1 1
g 1
0 09g 1 水素 3
3 0 12g

0187 e tert 3 2
1H
1
16 d tert 3
2)
1H 1 0
1g 1 c
0 06g
0188 f 3 2 1 2
3 1H 1

16 e tert 3
2 1
0 85g

82

s 13 02 1H s

0189 16 2 16 5

16 実効 8

16 2 16 チル イ ドル イル

17 5 エノリ オ

0190 チル イ ドル イル

17 前金 の

イル 前金 の

チルホルムノ ド 溶液に水裏ヒナ

[illegible]

実施例	R ⁷	実施例	R ⁷
16	CH ₂ COOH	16-3	CH ₂ COOPh
16-2	CH ₂ COOMe	16-4	CH ₂ COOBn

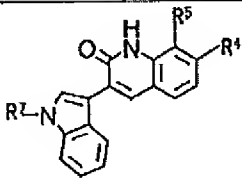

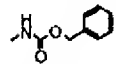
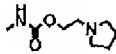

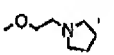
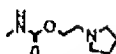
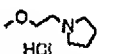


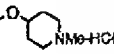
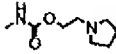
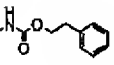
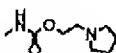
¹H NMR DMSO-d₆, 300 MHz, δ
 ppm 0.91 (3H, t, J = 7 Hz), 1.21 (1H, m), 1.40 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.87 (2H, m), 2.29 (2H, t, J = 7 Hz), 3.74 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 7 Hz), 7.96 (8.04, 1H)

(43)

2001 89471

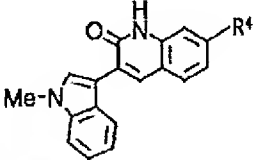
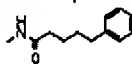

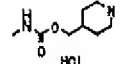
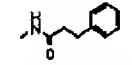
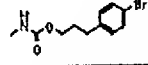
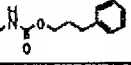
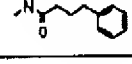
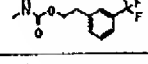
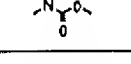
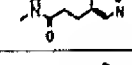
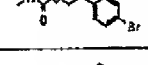

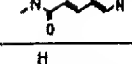
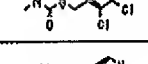
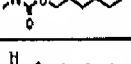
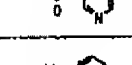
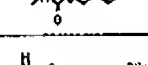

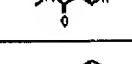
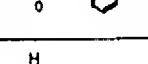
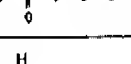
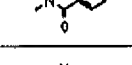
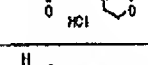
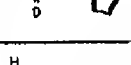
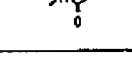
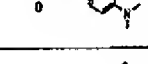
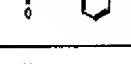
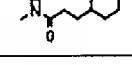
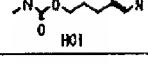
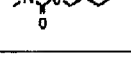
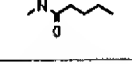
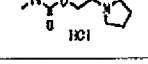
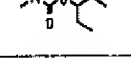
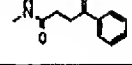
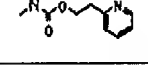
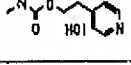
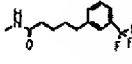
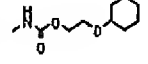
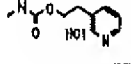
83
H m 8 11 1H d J 8 7Hz 7 7 8 17 11 17 13 14 17 2
8 14 8 23 2H m 8 49 1H 5 17 24
s 8 51 1H s 12 32 1H s 4 17 27 17
0196 17 2 17 103 40 17 24
17 17 9 17 5 17
15 17 16 17 23 17 26 41 17 82 1
17 17 9 17 23 17 83 17 84
3 1 17 84 4
7 2 17 10 17 24 12 12 2 13 17 8
17 2 17 10 9 10 5 17 103
17 6 17 12 18 20
17 2 17 6 17 1 0197
0 17 12 17 24 5 18
17 3 5 1

表-18

							
実施例	R ⁴	R ⁶	R ⁷	実施例	R ⁴	R ⁶	R ⁷
17	NO ₂	H	n-Bu	17-14		Cl	i-Pr
17-2	NH ₂	H	n-Bu	17-15	H	H	Me
17-3		H	n-Bu	17-16	H	Me	Me
17-4		H	n-Bu	17-17	OMs	Me	Me
17-5		H	n-Bu	17-18	[OH]	Me	Me
17-6	NH ₂	Cl	n-Bu	17-19		Me	Me
17-7		Cl	n-Bu	17-20	 HCl	Me	Me
17-8		Cl	n-Bu	17-21	 Me	Me	Me
17-9	NO ₂	H	i-Pr	17-22	 Me-HCl	Me	Me
17-10	NH ₂	H	i-Pr	17-23	NO ₂	H	Me
17-11		H	i-Pr	17-24	NH ₂	H	Me
17-12	NH ₂	Cl	i-Pr	17-25		H	Me
17-13		Cl	i-Pr	17-26	H	Me	Et

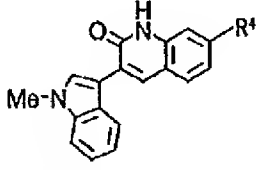
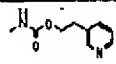
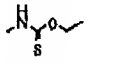
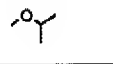
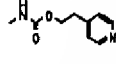
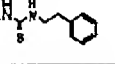
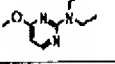
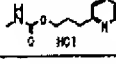
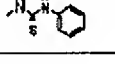
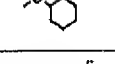
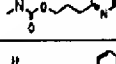
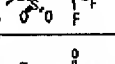
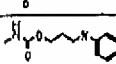
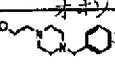

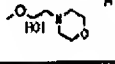

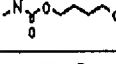

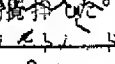
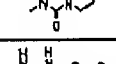
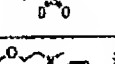
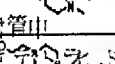
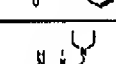
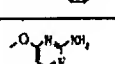
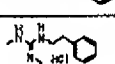
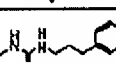
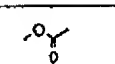
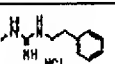
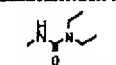
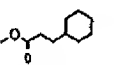
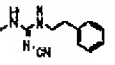
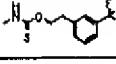
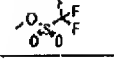
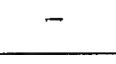
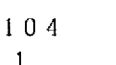

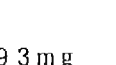
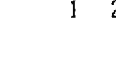

【表】

表-19

					
实施例	R ⁴	实施例	R ⁴	实施例	R ⁴
17-27		17-40		17-53	
17-28		17-41		17-54	
17-29		17-42		17-55	
17-30		17-43		17-56	
17-31		17-44		17-57	
17-32		17-45		17-58	
17-33		17-46		17-59	
17-34		17-47		17-60	
17-35		17-48		17-61	
17-36		17-49		17-62	
17-37		17-50		17-63	
17-38		17-51		17-64	
17-39		17-52		17-65	

【表

表-20

					
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
17-66		17-80		17-94	
17-67		17-81		17-95	
17-68		17-82		17-96	
17-69		17-83	OMe	17-97	
17-70		17-84	OH	17-98	
17-71		17-85		17-99	
17-72		17-86		17-100	
17-73		17-87		17-101	
17-74		17-88		17-102	
17-75		17-89		17-103	
17-76		17-90		17-104	
17-77		17-91		17-105	
17-78		17-92		17-106	
17-79		17-93		—	—

0200 17 104 20ml
 N N [3 1 1H 40 t 193mg
 3 2 1 2 100ml
 7] N
 a 17 81 400mg
 80ml 10ml 100 l
 3 t 256mg
 N N 20ml 1 4 3ml 4N
 2M 4 3ml
 4ml 100 50ml 50

(47)

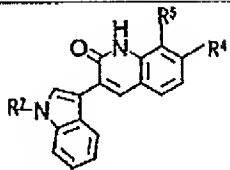

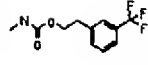
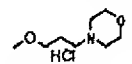
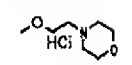
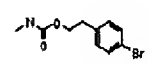
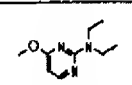
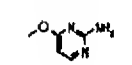
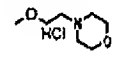
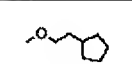
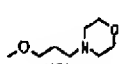
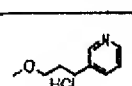
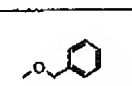
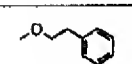
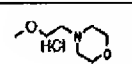
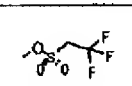
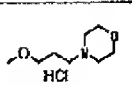
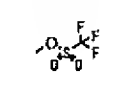
2001 89471

91

92

		80m	H s	12 08	1H s	
g	20		0201		17 105 17 106	
1H NMR	DMSO d6 300MHz	1		17 104		17
11 3H	t J 6 5Hz	2 90 2H	105 17 106			
t J 6 7Hz	3 14 3 38 2H		20			
m 3 48 3 67 2H	m 3 88 3		0202	17 107 17 130		
H s 6 77 6 88 1H	m 7 11		1 2 3 4 5 12 12 2 13			
1H s 7 16 7 42 7H	m 7			17 107 17 130		
54 1H d J 7 9Hz	7 84 1H			21		
d J 8 5Hz	7 90 8 14 3H	10	0203			
m 8 29 8 39 2H	m 9 66 1		21			

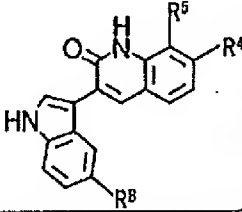
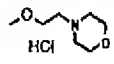
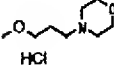
表-21

							
実施例	R ⁴	R ⁵	R ⁷	実施例	R ⁴	R ⁵	R ⁷
17-107	OH	OMe	Me	17-119	NO ₂	H	Et
17-108		OMe	Me	17-120		H	Et
17-109		OMe	Me	17-121	NH ₂	H	Et
17-110		OMe	Me	17-122		H	Et
17-111		OMe	Me	17-123	OMe [] 実施例	H	Et
17-112		OMe	Me	17-124	実施例は、同様にして実施例の化合物を、表に示す。		
17-113	OMe	OMe	Me	17-125		H	Et
17-114		OMe	Me	17-126		H	Et
17-115		OMe	Me	17-127		OMe	Et
17-116		OMe	Me	17-128		OMe	Et
17-117		OMe	Me	17-129		OMe	Et
17-118		OMe	Me	17-130	OH	OMe	Et

0204 18 18 6
1 10 12 2
18 6

18 0205
22 22

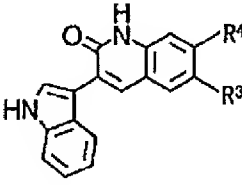


表-22

							
実施例	R ⁴	R ⁵	R ⁸	実施例	表 R ⁴ 照	R ⁶	R ⁸
18	H	H	Br	18-4		Me	OMe
18-2	H	H	OMe	18-5		Me	OMe
18-3	H	H	NO ₂	18-6	OH	Me	OMe

0206 19 20 8 6Hz 7 04 7 20 2H m
 3 1H 3 7 7 40 7 51 2H m 7 94 1H
 1H 2 d J 7 5Hz 8 06 1H s 8 1
 3 7 3 1H 0 1H d J 2 6Hz 11 24 1H
 3 1H 2 0 15 s 11 40 1H s
 g 50ml 10 0207 19 2 19 4
 0 05g 19 3 1H 3
 7 1H 2
 4 19 2
 10 1 5
 0 01 0 02g 30 19 3 14 3
 23 6 19
¹H NMR DMSO d₆ 300MHz δ 19 4 23
 ppm 1 18 6H d J 6 3Hz
 3 45 3 63 1H m 6 10 1H 0208
 s 6 39 1H s 6 51 1H d J 23

(50)

表-23

			
実施例	R ³	R ⁴	実施例
19	H		19-3
19-2	H		19-4

0209 20 3 1H 2 3 a N 2 4 1 3 1H 20 a 1H 2 3 2 63g 25ml 1 45ml N N 2 2 1 12 25ml 5 5ml 3 2N 30 0 1g 3ml 0 5M 1 8ml 1N

0210 b 3 1H 4 1H 2 20 a N 2 2 1H 3 0 1g 1ml 0 03g 12 0 0 8g 24 1H NMR DMSO d₆ 300MHz δ ppm 2 35 3H s 6 92 7 03 1H m 7 06 7 15 1H m 7 16 7 25 2H m 7 30 7 54 4 H m 7 78 1H d J 7 3Hz 1 1 29 1H s 11 69 1H s 50

0211 21 3 1H 2 2 3 2 63g 25ml 1 45ml N N 2 2 1 12 25ml 5 5ml 3 2N 30 0 1g 3ml 0 5M 1 8ml 1N

0212 b 3 1H 4 1H 2 2 2 1H 3 0 1g 1ml 0 03g 12 0 0 8g 24 1H NMR DMSO d₆ 300MHz δ ppm 6 92 7 04 1H m 7 05 7 24 2H m 7 25 7 36 2H m 7 39 7 56 3H m 7 91 1 H d J 8 0Hz 9 62 1H s 1 1 22 1H s 11 37 1H s 0213 21 2 21 2 24 0214 24

() 系受容体

阻害実験 受容体キナゼドイを用いた

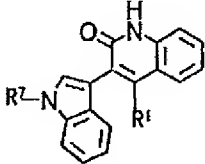
阻害実験

阻害実験 受容体キナゼドイ

(51)

99

表-24

			
実施例	R ¹	R ²	実施例
20	Me	H	21-2
21	OH	H	-

0215
1 PDGF
PDGF 0.5 μg 20
50mM HEPES pH7.4 3mM Mn
Cl₂ 45 4 μl
DMSO 0.5 μl
10
1 μCi 67 nM
γ P ATP 4 μl
10
50mM ATP 1 μl SD
S(Sodium Dodecyl Sulfate)
6 SDS 40 0.5mg 30
ml 30 2
10 μl 37
10
35 μl 4 20
30mA 85
7 5 5
BAS2000
50 I C₅₀
19 30
0216 2
RPMI 1640 20
FBS 100 μ ml
100 μg ml 2
10³ 96 37 2
0.5 RPMI RPMI
1640 0.5 FBS 100 μ ml 50

100 μg ml
10 ng ml
5 RPMI
H 0.5 RPMI
EDTA
GF B
50 μl
3 H
50
IC₅₀
19 30
0217 3
RPMI 1
1
2 1
37
RPM
11640 0.5 FBS 100 μ ml
100 μg ml 2
0.5 RPMI
1 SO 0.5 RPMI
50 10 ng ml PDGF B3

0 5 RPMI 101
³H 0 25 μCi
 0 5 RPMI 24
 EDTA 5
 GF B 50 μl
³H 50 10
³H IC₅₀ 19 30
 0218 4
 1 10⁵ 24
 0 5 2
 RPMI 37 2
 DMSO DMSO
 0 01 0 1 1 μM 200
 μl 0 5 RPMI 37 1 5 20
 500ng ml
 PDGF BB 0 5 RPMI 2
 0 μl 50ng ml 15
 60 μ

(52)

に交換して 7℃ 日に培養した。日に
 計量を 吸引除去し または に培養した
 被検化合物 の % を加え 7℃で 時間
 の細胞を 1 μl ベットした。そこに 89471
 の細胞を 102 μl 加え 102 μl 加え 102 μl 加え
 1 2 SDS 1 2 SDS 1 2 SDS 1 2 SDS
 is 0 43 SDS 1 2 SDS 1 2 SDS
 004 0 2M
 20 μl 7 5
 30mA 1
 PVD F polyvinylidene
 difluoride 37V
 1 5 5 2
 0 05 Tween20 TBS Tri
 s Buffered Saline 20mM Tri
 s 150mM NaCl pH7 5 10
 3 HRP
 0 30 TBS Tween2
 0 10 3
 1 X
 100
 25

表 2 5

薬理試験 (試験例 1-4)

実施例	Kinase 阻害	肝臓がん細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	硝酸化 阻害 IC50(μ M)
1	0.03	0.2	0.3	0.2
1-2	0.1	2	—	—
1-3	0.4	1	—	—
1-4	0.1	0.3	0.6	—
1-5	0.01	0.1	0.2	—
1-6	0.1	0.5	—	—
1-7	0.2	2	—	—
1-8	0.02	0.2	—	—
1-9	0.04	0.4	—	—
1-10	0.1	—	1	—
1-12	0.1	—	0.7	—
2	0.5	—	0.4	—
3	0.06	—	1	—
4	0.4	0.9	—	—
4-2	0.3	5	—	—
4-3	0.05	—	—	—
4-4	0.1	—	—	—
4-5	0.07	0.4	—	—
4-6	0.2	0.4	—	—
4-7	0.1	—	0.1	0.01
4-8	—	—	0.4	—
4-9	0.1	0.4	0.3	—
4-10	0.07	0.4	0.2	—
4-11	0.05	0.4	—	—
4-12	0.06	0.4	—	—

【表

表 26

薬理試験 (試験例 1 ~ 4)

実施例	Kinase 阻害	平滑筋細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	硝酸化 阻害 IC50(μ M)
4-13	0.1	3	—	—
4-20	0.08	1	—	—
4-21	0.1	2	—	—
4-22	0.3	2	—	—
5	0.04	0.2	0.1	0.2
5-2	0.6	—	—	—
5-3	0.03	0.1	—	—
5-4	—	—	—	—
5-5	0.03	0.3	0.04	—
5-6	0.08	0.2	0.2	—
5-7	0.05	—	0.2	0.05
5-8	0.02	—	0.1	0.2
5-9	0.02	—	0.1	0.2
5-10	—	—	0.2	—
5-11	—	—	0.2	—
5-12	—	—	0.09	—
5-13	—	—	0.1	—
5-14	0.02	—	0.1	0.02
5-15	0.03	—	0.2	0.5
5-16	—	—	0.2	0.2
5-17	0.02	—	0.1	0.01
5-24	0.06	—	0.2	0.01
5-25	—	—	0.2	—
5-26	—	—	0.2	0.3

【表】

表 27

薬理試験 (試験例 1-4)

実施例	Kinase 阻害	肝臓がん細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	酸化 阻害 IC50(μ M)
5-27	—	—	0.09	0.2
5-28	0.1	—	0.1	0.2
5-29	—	—	0.2	0.3
5-30	—	—	0.2	—
5-31	0.01	—	0.2	—
5-32	—	—	0.07	—
5-33	—	—	0.3	—
5-34	—	—	0.09	—
5-35	—	—	0.2	—
5-36	—	—	0.3	—
5-37	0.08	—	0.2	0.2
5-38	—	—	0.07	—
5-39	—	—	0.03	0.1
5-40	0.1	0.3	—	—
5-41	—	—	0.3	0.6
5-42	—	—	0.5	—
5-43	—	—	>10	—
5-44	—	—	0.09	0.2
5-45	—	—	1	—
5-46	—	—	0.3	0.5
5-47	0.1	—	0.3	0.8
5-48	—	—	0.3	0.9
5-49	0.1	—	0.3	0.3
5-50	—	—	2	—
5-51	—	—	—	—

【表】

表 28

薬理試験 (試験例 1-4)

実施例	Kinase 阻害	マシキ*0A細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	ヒ平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	硝酸化 阻害 IC50(μ M)
5-53	0.1	0.3	0.1	1
5-54	0.07	—	0.5	—
5-55	—	—	0.06	0.2
5-57	0.1	—	—	—
5-58	0.1	—	—	—
5-59	0.1	—	6	—
5-61	0.01	—	0.5	—
6	0.1	0.8	—	—
7	0.3	—	—	—
8	0.05	—	0.5	—
8-2	0.08	—	—	—
8-3	>10	—	—	—
8-4	0.6	—	—	—
8-5	0.3	2	—	—
8-6	0.5	3	—	—
8-7	0.2	—	0.4	—
8-8	0.09	0.6	—	—
8-9	0.1	2	—	—
8-10	0.06	—	—	—
8-11	0.04	2	—	—
9	0.02	0.8	—	—
9-2	0.03	0.7	—	—
9-3	0.006	0.6	—	—
9-4	0.01	5	—	—

【表】

表 29

薬理試験 (試験例 1-4)

実施例	Kinase 阻害	肝臓がん細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	ヒト平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	硝酸化 阻害 IC50(μ M)
9-5	0.02	0.5	—	—
9-6	0.06	0.8	—	—
9-7	0.03	0.7	—	—
9-8	0.05	—	—	—
9-9	0.01	0.8	—	—
9-10	0.02	2	—	—
9-11	0.06	—	—	—
9-12	0.03	—	—	—
9-13	0.007	—	—	—
9-14	0.06	—	—	—
9-15	0.03	—	—	—
9-16	0.01	3	—	—
9-17	0.04	—	—	—
9-18	0.008	0.4	—	—
9-19	0.02	0.9	—	—
9-20	0.008	0.5	0.3	0.2
9-21	0.09	6	—	—
9-22	0.07	0.3	0.2	—
9-23	0.1	3	—	—
9-24	0.04	—	—	—
9-25	0.01	2	—	—
9-26	0.01	2	—	—
9-27	0.05	2	—	—
9-28	0.07	2	—	—
9-29	0.02	0.7	—	—

【表】

表30

薬理試験 (試験例1-4)

実施例	Kinase 阻害	肝臓細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	硝酸化 阻害 IC50(μ M)
9-30	0.03	2	—	—
9-31	0.03	0.3	0.2	0.1
9-32	0.006	0.3	—	—
9-33	0.03	7	—	—
9-34	0.06	1	—	—
9-35	0.01	0.4	—	—
9-36	0.03	0.6	—	—
9-38	0.02	0.4	—	—
9-39	0.02	0.4	0.2	—
9-40	0.03	0.4	0.3	—
9-41	0.01	0.7	—	0.2
9-42	0.006	0.5	0.3	—
9-43	0.009	0.3	0.2	—
9-44	0.004	2	—	—
9-45	0.04	0.3	0.3	—
9-46	0.04	0.3	0.4	—
9-47	0.01	0.4	0.5	—
10	0.003	0.8	—	—
11	—	—	—	—
12	0.003	—	0.05	0.04
12-2	—	—	0.05	0.07
12-3	0.01	—	0.2	0.06
12-4	—	—	0.1	1
12-5	0.01	—	0.09	0.1
12-6	—	—	0.06	0.2

【表】

表 3 1

薬理試験 (試験例 1-4)

実施例	Kinase 阻害	肝臓細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	酸化 阻害 IC50(μ M)
12-7	—	—	—	—
12-8	0.01	—	0.2	0.02
12-9	—	—	0.1	0.06
12-13	0.01	—	0.2	0.2
12-14	—	—	0.1	0.4
12-15	—	—	0.2	—
12-16	—	—	—	—
12-17	—	—	0.09	0.09
12-18	—	—	—	—
12-19	—	—	0.1	—
12-20	—	—	—	—
12-21	—	—	0.1	—
12-24	—	—	—	—
12-25	—	—	0.3	—
12-26	—	—	—	—
12-27	—	—	0.08	—
12-28	—	—	—	—
12-29	—	—	0.3	—
12-30	—	—	—	—
12-31	—	—	0.1	—
12-32	0.03	—	1	—
12-33	0.01	—	0.5	—
13	0.04	—	2	—
13-2	—	—	>10	—
13-3	0.1	—	—	—

(表

表 3 2

薬理試験 (試験例 1-4)

実施例	Kinase 阻害	肝臓細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	硝酸化 阻害 IC50(μ M)
13-4	—	—	0.5	—
13-5	—	—	0.4	—
13-6	—	—	0.07	—
13-7	0.01	—	0.08	0.08
13-8	—	—	0.04	0.2
13-9	—	—	0.1	0.2
13-10	—	—	0.3	—
13-11	—	—	0.4	—
13-12	—	—	0.3	—
13-13	—	—	8	—
13-14	—	—	3	—
13-15	—	—	0.3	0.2
13-16	—	—	0.2	—
13-17	0.01	—	0.3	0.1
13-18	—	—	>10	—
13-19	—	—	>10	—
13-20	0.04	—	—	—
13-21	—	—	>10	—
13-22	—	—	>10	—
13-23	0.04	—	—	—
13-24	0.02	—	0.5	—
13-25	0.02	—	—	—
13-26	0.02	—	0.4	0.1
13-27	0.03	—	2	—
13-28	0.02	—	—	—

【表】

表 3 3

薬理試験 (試験例 1-4)

実施例	Kinase 阻害	がん細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	酸化 阻害 IC50(μ M)
13-29	0.01	—	2	—
13-30	0.01	—	0.1	0.05
13-31	0.04	—	2	—
13-32	0.02	—	0.3	0.1
13-33	0.1	—	0.5	—
14	0.02	—	—	—
14-2	0.009	0.9	—	—
14-3	0.01	0.2	—	0.3
14-4	0.009	0.3	—	0.2
14-5	0.05	0.3	—	0.2
14-6	0.02	0.4	—	0.7
14-7	0.008	0.3	+	0.2
14-8	0.03	0.3	—	0.2
14-9	—	—	0.3	—
14-10	0.03	—	0.04	—
14-11	—	—	0.1	—
14-12	0.02	0.5	—	0.2
14-13	0.01	5	—	9
14-14	0.3	—	—	—
14-15	0.02	0.6	—	—
14-16	0.008	—	—	—
14-17	0.05	—	—	—
14-18	—	5	—	—
14-19	—	10	—	—
14-20	—	4	—	—

【表

表34

薬理試験(試験例1~4)

実施例	Kinase 阻害	肝がん細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	ヒ平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	硝酸化 阻害 IC50(μ M)
14-21	>1	—	—	—
14-22	>1	—	—	—
14-23	—	8	—	—
14-24	1	—	—	—
14-25	—	10	—	—
14-26	—	10	—	—
14-27	0.1	3	—	—
14-28	—	0.6	—	—
14-29	0.2	—	3	—
14-31	0.1	—	2	—
14-32	0.6	—	—	—
14-33	1	—	1	—
14-34	0.1	—	—	—
14-35	>10	—	—	—
14-36	0.08	—	0.7	—
14-37	—	—	1	—
14-38	2	—	—	—
14-39	0.4	—	0.5	—
14-40	0.3	—	0.3	—
14-41	0.09	—	1	—
14-42	0.06	—	9	—
14-43	0.3	—	0.6	—
14-44	0.5	—	1	—
15	>10	—	—	—
15-2	>10	—	—	—

【表

表 3 5

薬理試験 (試験例 1 - 4)

実施例	Kinase 阻害	肝臓がん細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	硝酸化 阻害 IC50(μ M)
15-3	>10	—	—	—
15-4	>10	—	—	—
16	6	—	—	—
16-2	5	—	1	—
16-3	—	—	1	—
16-4	—	—	0.4	—
16-5	—	—	2	—
17	—	—	2	—
17-2	—	—	2	—
17-3	0.06	—	3	—
17-4	—	—	0.8	—
17-5	—	—	0.03	—
17-6	—	—	0.6	—
17-7	—	—	1	—
17-8	>1	—	—	—
17-9	—	—	0.6	—
17-10	—	—	3	—
17-11	—	—	0.9	—
17-12	—	—	0.8	—
17-13	—	—	1	—
17-14	—	—	2	—
17-15	0.2	—	2	—
17-16	0.1	—	—	—
17-17	—	—	>10	—
17-18	—	—	2	—

【ま

表 36

薬理試験 (試験例 1-4)

実施例	Kinase 阻害	マンギウム細胞 増殖阻害 IC50(μ M)	平滑筋 増殖阻害 IC50(μ M)	リ酸化 阻害 IC50(μ M)
17-19	—	—	0.3	—
17-20	—	—	0.2	—
17-21	—	—	>1	—
17-22	—	—	>1	—
17-23	—	—	0.1	—
17-24	—	—	0.1	—
17-25	—	—	0.1	—
17-26	0.1	—	0.1	—
18	3	—	0.1	—
18-2	0.6	—	0.1	—
18-3	0.5	—	0.1	—
19	0.06	0.8	—	—
19-2	>10	—	—	—
19-3	—	0.4	—	—
19-4	0.1	—	0.3	—
20	—	4	—	—
21	>1	—	—	—
21-2	—	4	—	—

0231 5

SD 350 450g

0 21 00

1 3 9 00 15 0

21

1 cm 2

3

OG

Elastica van Gieson

5

37

40 0232

37

ラットエアドライモデル試験

	新生内膜／中膜 %	阻害率 %
Vehicle	32.8	発見者 七山 敬一 大岡山大学 岡山県 番号 日本たばこ 株式会社 社会医 総合研究所内
10mg/kg	5.5	83

0233

PDGF

(51)Int.Cl.⁷

A61P 9/10

101

13/12

43/00

111

C07D 401/14

405/14

409/14

FI

A61P 9/10

101

13/12

43/00

111

C07D 401/14

405/14

409/14

(72)

1 1

F (

4C063 AA01 AA03 BB01 BB08 CC14

CC29 CC75 CC92 DD06 DD14

EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC42

BC50 BC73 GA02 GA04 GA07

GA08 GA09 MA01 MA04 NA14

ZA45 ZA54 ZA81 ZC03